

L'INTEGRATORE NUTRIZIONALE®

ISSN 1127-6320 Bimestrale. Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale
D.L. 353/2003 (convertito in Legge 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, LO/MI

CEC
PUBLISHING KNOWLEDGE
INSPIRING PROGRESS

OLI NUTRIZIONALI E INNOVAZIONE LIPIDICA

2026
MARZO
APRILE

HARVESTING THE FORCE OF NATURE

BIONAP
BIOACTIVE NATURAL PRODUCTS



NUTRACEUTICAL



PERSONAL CARE



ANIMAL NUTRITION

Bionap è un'azienda italiana specializzata nella produzione di estratti botanici standardizzati e brandizzati, supportati da evidenze cliniche ed ottenuti da piante e frutti dell'area mediterranea. Come parte del Gruppo Active, Bionap opera all'interno di una filiera mediterranea orientata alla qualità e alla tracciabilità, in cui il Gruppo integra competenze agricole, industriali e scientifiche. Dal 1997 adottiamo processi ispirati all'economia circolare per contribuire alla rigenerazione delle risorse naturali e alla valorizzazione di co-prodotti delle industrie agro-alimentari.



CENTEXTRA® CENTELLA INDENA PHYTOSOME®

FIRM, ELASTIC, RESTORED: REDEFINE SKIN HEALTH

Centextra® unlocks superior support for skin health with Indena Phytosome® technology. The benefits of Centella asiatica's triterpenes – proven to stimulate collagen synthesis and provide antioxidant protection – now leverage a new, advanced formulation. Centextra® preclinical studies show enhanced antioxidant activity, rebalanced inflammatory response, improved wound healing, and restoration of natural collagen levels compared to the unformulated extract. Developed with strong commitment to sustainability and also sourced from an innovative agricultural hub in Sardinia, Centextra® is produced in an ISO 14001 and ISO 45001-certified plant where CO₂ emissions are reduced, the energy transition is underway, and occupational health and safety are a priority. Much more than Centella. Centextra®.

indena.
com



discover
more about
CENTEXTRA®



 **indena**
SCIENCE IS OUR NATURE. SINCE 1921



These statements may not comply with your country's laws and regulations or with Reg. EC n. 1924/2006 and have not been evaluated by the Food and Drug Administration. The products are not intended to diagnose, treat, cure or prevent any disease. Marketers of finished products containing this ingredient are responsible for ensuring compliance with the applicable legal framework.



Greenluronic®

THE ONLY 100% VEGETABLE HYALURONIC ACID

HIGH MOLECULAR WEIGHT

The same form naturally
found in youthful and
healthy body

SCIENCE BACKED UP

Boosts collagen production
by +40% vs. sodium
hyaluronate at 24 hours

VERSATILE

Suitable for powder and gel
formulations for nutra, pet
food and cosmetics
applications

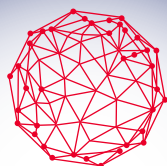
DISCOVER
MORE



Vivatis Pharma s.r.l.
Via Marsala 34, 21013, Gallarate (VA) ITALY
info@vivatis.it +39 0331 782975



Estratto secco di *SERENOA REPENS*
titolato al 25/45% in acidi grassi oppure
al 90% in acidi grassi (olio)



Nutratrade

YOUR TRUST IS OUR SUCCESS®

www.nutratradesrl.com

9 editoriale

Supplementazione di precisione personalizzata
Un futuro che deve diventare prossimo
T. Mennini

10 articoli

Oli di pesce ricchi in omega-11 e altri LC-MUFA
Una review narrativa del potenziale ruolo per la salute cardiovascolare
G. Palmiotto **10**

Tecnologie lipidiche innovative per ottimizzare permeabilità ed efficacia biologica • *L'esempio della palmitoiletanolamide*
R. Galla, S. Mulè, C. Molinari, F. Parini, F. Uberti **20**

MIVO®: l'organ-on-chip che riproduce la fisiologia umana in laboratorio • *Nuovi modelli fisiologicamente rilevanti per la ricerca nutraceutica e cosmetica*
S. Scaglione, E. Palamà, N. Ozimo, M. Aiello **30**

Un innovativo integratore alimentare per il controllo dell'appetito e la gestione dei sintomi della sindrome premestruale • *Risultati di un trial clinico randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco con una formulazione multicomponente a base vegetale*
F. Guerra, F. Iannuzzo **38**

Dispepsia funzionale come disturbo multidimensionale dell'interazione intestino-cervello • *Complessità fisiopatologica e razionale per interventi multi-target*
A. Colletti, M. Pellizzato, M.C. Ruiz-Aracil, G. Cravotto **48**

70 aggiornamenti

PET corner **70**

Mangimi complementari per dolore e infiammazione cronici
R. Amato

Letteratura scientifica **74**

Dai ghiacci della Groenlandia alle applicazioni emergenti
A. Baldi

Piante e derivati botanici **80**

Adulterazione del ginseng
R. Muscatello

Novel food **86**

CBD e sicurezza alimentare
A. Antonelli

90 aziende

Ingredienti e prodotti **90**

Citrull-UP® • NEXUS LABORATORI **90**

WELLPEA® • GIELLEPI **96**

Magtein® • THREOTECH **100**

LongeFera® • LCM TRADING **106**

Fibriotics® AF+
C.F.M. CO. FARMACEUTICA MILANESE **112**

CENTEXTRA® • INDENA **118**

Press Release **122**

126 notizie

Associazioni **126**

Integratori & Salute

Appuntamenti **128**

Giellepi Academy

I-XIII
INflash

Elena Azzini

Centro di Ricerca Alimenti e Nutrizione - CREA

Marialaura Bonaccio

Laboratorio di Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale,
Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione.
IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo - Neuromed, Pozzilli (IS)

Alessandro Colletti

Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco
Università di Torino. Segretario Nazionale SIFNUT

Maria Daglia

Dipartimento di Farmacia, Coordinatore del Master "Prodotti
Nutraceutici: dalla ricerca e sviluppo al marketing".
Università di Napoli Federico II

Luisa Diomede

Laboratorio di Patologia Umana in Organismi di Modello
Dipartimento di Biochimica e Farmacologia Molecolare
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

Francesco Francini Pesenti

U.O. Nutrizione Clinica Azienda Ospedaliera
Università di Padova, Coordinatore sezione Triveneto SINU

Paolo Morazzoni

Scientific Advisor - Bonollo Divisione Nutraceutica - Mestrino (PD)

Ettore Novellino

Presidente Cirff Università di Napoli Federico II
Docente Università Cattolica di Roma

Cesare Sirtori

Centro Dislipidemie, AO Niguarda Ca' Granda,
Professore Emerito di Farmacologia,
Università degli Studi di Milano, Presidente Onorario SINut

Rita Stefani

Scientific and Regulatory Advisor - Fine foods NTM-Bergamo

Francesco Visioli

Dipartimento di Medicina Molecolare Università di Padova

Editore
Francesco Bazzi • francesco.bazzi@ceceditore.com

Direttore responsabile
Francesco Redaelli • fr@ceceditore.com

Direttore scientifico editoriale
Tiziana Mennini • tiziana.mennini@ceceditore.com

Redazione
Anna Iannitelli • anna.iannitelli@ceceditore.com

Marketing
Giulia Gilardi • giulia.gilardi@ceceditore.com
Luca Nicotra • luca.nicotra@ceceditore.com

Progetto grafico e impaginazione
Serena Dori • serena.dori@ceceditore.com

Fotolito e stampa - Faenza printing industries Spa
Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale
D.L. 353/2003 (convertito in Legge 27/02/2004 n° 46) art. 1,
comma 1, LO/MI

Tariffa Abbonamenti

Italia annuo (cartaceo + digitale)	€ 80.00
Italia biennale (cartaceo + digitale)	€ 150.00
Italia annuo (digitale)	€ 50.00
Italia biennale (digitale)	€ 90.00

Banca Popolare di Sondrio IT 88T0569601630000009520X29
IVA assolta dall'editore

Copyright CEC Editore - Milano
tutti i diritti sono riservati. La riproduzione dei contenuti, totale
o parziale, è soggetta a preventiva approvazione della CEC
Editore.

Legge sulla privacy - L'Editore garantisce la massima riservatezza
dei dati in suo possesso, forniti dagli abbonati, fatto diritto, in ogni
caso, per l'interessato di richiederne gratuitamente la rettifica o
la cancellazione ai sensi del D.lgs 196/03. L'Editore non assume
responsabilità per le opinioni espresse dagli Autori e per eventuali
errori riportati negli articoli. Il materiale pubblicitario si intende
essere conforme a standard etici: la stampa di tale materiale non
costituisce la garanzia della qualità del prodotto e della veridicità
dei claim.

Autorizzazione

Tribunale di Milano n. 246 del 6/4/1998
ISSN 1127-6320 • N° ROC CEC Editore 24649 del 20/06/2014



Questo periodico è associato
alla Unione Stampa Periodica Italiana

CEC Editore pubblica anche:
Cosmetic Technology, MakeUp Technology
Legislazione Cosmetica e Innovazione in Botanicals
Libri scientifici in area cosmeceutica, nutraceutica e botanica

ENGAGED TO HEALTH

Truffini & Reggè, fondata nel 1917, è specializzata nello sviluppo e produzione di integratori alimentari, alimenti a fini medici speciali e dispositivi medici, con tecnologie avanzate innovative e processi unici e brevettati, in ambienti a temperatura e umidità controllata.



TRUFFINI & REGGÈ
Divisione CDMO

Realizziamo prodotti su misura utilizzando le migliori tecnologie e forme galeniche per massimizzare la biodisponibilità. Tutti i processi sono guidati dal nostro Sistema di Qualità Totale seguendo gli standard della prassi di riferimento UNI "Requisiti per buone pratiche di fabbricazione nella produzione di integratori alimentari" ed è certificato da Certiquality (ISO9001, ISO13485 e ISO22000) e ispezionato annualmente per la conformità alle GMP FDA per gli Integratori Alimentari (CFR 21, Vol. 2 part 111, 30/04/2018).



GRAAL RESEARCH
Divisione prodotti "Ready to market"

La lunga esperienza del mercato e l'esteso network di T&R, permettono alla divisione Graal Research di sviluppare studi di marketing e di posizionamento per nuovi prodotti per la salute innovativi, unici, efficaci e stabili. In costante rapporto con centri di ricerca universitari e aziende leader nella produzione di ingredienti attivi, mettiamo al servizio dei clienti il nostro expertise per lo sviluppo di specifici prodotti "su misura" e un ampio portafoglio di prodotti "Ready to Market".



Truffini & Reggè
Food Supplements & Medical Devices
M I L A N O



CERTIFICAZIONI

SISTEMA DI GESTIONE
QUALITÀ CERTIFICATO



UNI EN ISO 9001:2015

SISTEMA DI GESTIONE
QUALITÀ CERTIFICATO



UNI CEI EN ISO 13485:2021

SISTEMA DI GESTIONE PER
LA SICUREZZA ALIMENTARE



UNI EN ISO 22000:2018

CERTIFICATE OF INSPECTION

GMP

FOR FOOD SUPPLEMENTS

2
2026

elenco inserzionisti

MARZO • APRILE



ACEF www.acef.it	8	NIS - Natural Ingredients Solutions www.naturalingredientsolution.com	7
BIONAP www.bionap.com	battente cop	NEXUS LABORATORI www.nexuslabs.eu	95
EPO www.eposrl.com	89	NUTRATRADE www.nutratradesrl.com	2
FAENZA PACKAGING www.faenzapackaging.com	divisorio	NUTRE www.nutre.eu	111
FAGRON www.fagron.it	III cop	NUTRIMI www.nutrimi.it	117
FARAVELLI www.faravelli.it	123	PHARMAXIMA www.pharmaxima.it	85
FOOD SUPPLEMENTS FORUM www.pharmaeducationcenter.it	121	SACCO SYSTEM www.saccosystem.com	129
GIELLEPI www.giellepi.com	IV cop	SIFNUT www.sifnut.it	130
INDENA www.indena.com	II cop	SOLABIA NUTRITION www.solabianutrition.com	125
IN-VITALITY www.in-vitality.com	inserto, 144	SYNBALANCE www.synbalance.care	79
KW PFANNENSCHMIDT www.pfannenschmidt.de	77	THE HEALTHEA GROUP www.healthea.com	73
KEMIKOS www.kemikos.com/it	69	THREOTECH - MAGTEIN® www.threotech.com	105
LCM NUTRACEUTICAL DIVISION www.lcm-group.it	19	TRUFFINI & REGGÈ FARMACEUTICI www.truffini.it	5
LEHVOSS NUTRITION www.lehvoss-nutrition.com	127	VIVATIS PHARMA ITALIA www.vivatis.it	1



Natural Ingredients Solution

Natural Ingredients Solution

offre ingredienti naturali selezionati e soluzioni funzionali per il **settore nutraceutico**.

L'azienda combina **competenza scientifica**, attenzione alla qualità e conoscenza del mercato per supportare lo sviluppo di prodotti efficaci, sicuri e conformi alle normative vigenti.

YOUR PARTNER FOR NUTRACEUTICAL INGREDIENTS



**ESTRATTI
BOTANICI**



FUNGHI



ENZIMI



**OLI
ESSENZIALI**

SIAMO DISTRIBUTORI UFFICIALI:

BIONAP
BIOACTIVE NATURAL PRODUCTS

EXCLUSIVE
DISTRIBUTOR
FOR SICILY

vintera
UPCYCLED GRAPE SOURCE

BY
ALVINESA
NATURAL INGREDIENTS

CERTIFICAZIONI:



NIS è un'azienda certificata:

- BIO
- ISO 9001:215



**CONSULTA IL
NOSTRO CATALOGO**

sales@naturalingredientssolution.com
www.naturalingredientssolution.com
+39 320 302 7432

ARCOFOLIN®

performance superiore, disponibilità immediata

- L-5-Metiltetraidrofolato monosodico, la forma bioattiva immediatamente disponibile senza necessità di conversione enzimatica
- Maggiore biodisponibilità rispetto all'acido folico tradizionale
- Rapido raggiungimento del picco ematico (entro 1 ora)
- Elevata purezza (>95%) e migliore stabilità
- Minore igroscopicità
- Stabilità comprovata oltre 12 mesi anche in formulazioni liquide, con elevata versatilità applicativa



Distributore: **ACEF Srl**
Via Umbria, 8/14, 29017
Fiorenzuola d'Arda (PC)
Tel. +39 0523 241911 r.a.
www.acef.it



Tiziana Mennini

Direttore scientifico • tm@ceceditore.com

Supplementazione di precisione personalizzata

Un futuro che deve diventare prossimo

La convinzione che vitamine, minerali e altri integratori potessero essere assunti a scopo preventivo da chiunque, a prescindere dallo stato nutrizionale o dalle condizioni di salute, sembra non essere più adeguata. Oggi, infatti, le evidenze scientifiche più recenti mettono in discussione questo modello: i benefici concreti sembrano riguardare soprattutto individui con carenze accertate o con specifiche indicazioni cliniche. L'idea di un integratore "valido per tutti" risulta quindi non solo poco efficace, ma in alcuni casi potenzialmente rischiosa. Strumenti di stratificazione basati su biomarcatori, come per esempio l'indice degli omega-3, i livelli sierici di magnesio, la selenoproteina P circolante e la 25-idrossivitamina D, stanno emergendo come determinanti critici dell'efficacia degli integratori per la salute cardiovascolare (1). Per esempio, la supplementazione a base di solo EPA ha mostrato riduzioni costanti degli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con ipertrigliceridemia, mentre le formulazioni combinate EPA + DHA hanno prodotto risultati incoerenti. Analogamente, la supplementazione di selenio risulta protettiva nelle popolazioni carenti, ma neutra o persino dannosa nei gruppi con adeguati livelli del minerale. Inoltre, le interazioni tra nutrienti, come la sinergia magnesio-vitamina D o l'interazione tra selenio e ormoni tiroidei, possono ampliare ulteriormente il potenziale terapeutico della supplementazione. Nonostante i profili di tollerabilità degli integratori alimentari siano generalmente favorevoli, la supplementazione non è priva di rischi. Dosi elevate di acidi grassi omega-3 sono state associate a un'aumentata incidenza di fibrillazione atriale e la co-somministrazione di aglio o omega-3 con anticoagulanti può aumentare il rischio di sanguinamento. Secondo i ricercatori, questi dati rafforzano la posizione secondo cui la supplementazione indiscriminata è spesso inutile e talvolta superflua. L'approccio più appropriato è quello della nutrizione di precisione: intervenire solo nei soggetti che presentano reali deficit, identificati tramite biomarcatori, e personalizzare il dosaggio in base alle caratteristiche individuali. Non si tratta di mettere in discussione il ruolo degli integratori, ma di impiegarli in modo mirato e razionale, come strumenti specifici piuttosto che come soluzione preventiva universale. Queste considerazioni sottolineano la necessità di una rigorosa validazione dell'integrazione attraverso studi clinici randomizzati controllati su larga scala, arricchiti da biomarcatori. Va tuttavia considerato che i trial su larga scala e le metanalisi provengono prevalentemente da Paesi ad alto reddito, mentre le popolazioni con la più alta prevalenza di carenze nutrizionali, e quindi potenzialmente il maggior beneficio assoluto dalla supplementazione, risiedono spesso in Paesi a basso e medio reddito.

L'impatto traslazionale delle nostre conclusioni è pertanto limitato da questo divario geografico nella ricerca. Fattori quali le infrastrutture sanitarie, il costo dei test basati su biomarcatori e l'accesso a integratori di alta qualità complicano ulteriormente l'implementazione di strategie di supplementazione di precisione in tali contesti.

La ricerca futura dovrà dare priorità a disegni di studio inclusivi che coinvolgano popolazioni provenienti da contesti socioeconomici e geografici diversificati, al fine di garantire un progresso equo nella scienza della nutrizione e sviluppare interventi fattibili e specifici per contesto. Un tale cambiamento di paradigma può trasformare la supplementazione da pratica empirica a intervento basato su evidenze e sostenuto dai meccanismi biologici, offrendo benefici mirati ai pazienti che hanno la maggiore probabilità di trarne vantaggio.

1. Wu X, Fang T. Advances in cardiovascular supplementation: mechanisms, efficacy, and clinical perspectives. *Front Mol Biosci.* 2026;12:1699492.

AUTORI

G. Palmiotto

Docente al Master di II Livello
in Fitoterapia Università degli
Studi di Siena
e Direttore Scientifico LCM
✉ gpalmiotto@lcmtrading.it

Oli di pesce ricchi in omega-11 e altri LC-MUFA

Una review narrativa del potenziale ruolo per la salute cardiovascolare

ABSTRACT

Fish oils rich in omega-11 and other LC-MUFAs

A narrative review of their potential role in cardiovascular health

Regular dietetic consumption of fish is recommended by virtually all Authorities, Agencies, and Scientific Societies involved in nutrition and health. A large body of published studies provides robust evidence of the benefits of an adequate intake of omega-3s, mainly EPA and DHA, abundant in some marine species. The production of fish oils for pharmaceuticals and food supplements focuses on some selected species, but there are some others that, although low in EPA and DHA, are an excellent source of LC-MUFAs (Long Chain Mono Unsaturated Fatty Acids). Marine derived LC-MUFAs are mainly represented by 20-22 carbon atoms moieties among which the omega-11 cetoleic acid (CA), abundant in some pelagic fish, stands out. Research about these compounds is not as extensive as that on omega-3s, relying mainly on preclinical data and a few human studies. Published results suggest potential benefits of CA and LC-MUFA for cardiovascular health. They may stimulate the endogenous production of EPA and DHA thereby improving the Omega-3 Index (IO3), act as anti-atherogenic by promoting cholesterol efflux and by improving endothelial function, reduce markers of systemic inflammation and improve insulin sensitivity. Herring oils rich in CA are already on the market, promising health benefits linked to a purported synergetic action with omega-3s; this narrative review summarizes some of the available scientific data and some doubts still needing to be resolved.

RIASSUNTO

Il regolare consumo di pesce è raccomandato praticamente da tutte le Autorità, Agenzie e Società Scientifiche che si occupano di nutrizione e salute; una mole di lavori pubblicati supporta con evidenze robuste i benefici dell'apporto di quantità adeguate di acidi grassi polinsaturi omega-3, soprattutto EPA e DHA, di cui alcune specie marine sono particolarmente ricche. Su alcune di queste è concentrata la produzione di oli di pesce per uso farmaceutico e nutraceutico ma ne esistono altre che, seppur povere di omega-3, sono un'ottima fonte di acidi grassi monoinsaturi a catena lunga (LC-MUFA, Long Chain Mono Unsaturated Fatty Acids) con numero di C compreso tra 20 e 22: tra questi spicca l'acido cetoleico (CA), un omega-11 di cui sono ricchi alcuni pesci pelagici. La ricerca su questi composti non è altrettanto prolifica, con studi soprattutto preclinici

PAROLE CHIAVE

LC-MUFA
Acido cetoleico
Omega-11, omega-3
Olio di aringhe
Saury oil
Colesterolo

e pochi trial sull'uomo; i risultati pubblicati, tuttavia, fanno ipotizzare che CA e gli LC-MUFA possano supportare la salute cardio-vascolare. Essi stimolerebbero la produzione endogena di EPA e DHA migliorando l'Indice di Omega-3 (IO3), agirebbero in senso anti-aterogeno grazie a un favorito efflusso di colesterolo e al miglioramento della funzione endoteliale, ridurrebbero i markers d'inflammation sistemica, migliorerebbero la sensibilità insulinica. Oli d'aringa ricchi in CA sono già stati lanciati sul mercato, promettendo benefici legati soprattutto alla sinergia con gli omega-3; questa review narrativa sintetizza alcune delle evidenze scientifiche disponibili, insieme a qualche dubbio ancora da sciogliere.

Introduzione

Gli effetti positivi di un apporto dietetico regolare di PUFA (Poly-Unsaturated Fatty Acids) sono un assunto ormai consolidato anche presso un'ampia fascia della popolazione generale, oggi molto informata in fatto di salute e nutrizione. Una vasta letteratura ha dimostrato che, in rapporto alla dose e al periodo di assunzione, questi composti possono aiutare la prevenzione cardio-vascolare primaria migliorando l'assetto lipidico del plasma, supportando la funzione endoteliale, modulando l'inflammation cronica di basso grado e riducendo l'incidenza di eventi trombotici; sono implicati anche nel corretto sviluppo e funzionamento del sistema nervoso e della retina, nella fisiologia cutanea e in numerose altre funzioni dell'organismo. Le molecole-chiave sono i due omega-3 acido eicosapentaenoico (EPA; C20:5 n-3) e docosaesaenoico (DHA; C22:6 n-3), condizionatamente essenziali nella maggior parte dei mammiferi per l'inefficiente biosintesi a partire da acido α -linolenico (ALA). Sul contenuto in EPA e DHA viene calibrata, di conseguenza, la produzione e la qualità degli oli di pesce destinati all'uso farmaceutico e nutraceutico, selezionando quelle specie (come sardine, acciughe, tonni, salmoni, capelin e menhaden) che ne sono più ricche.

Ne esistono tuttavia altre che, pur scarseggiando in omega-3, abbondano in un'altra classe di acidi grassi con potenziale attività biologica: i monoinsaturi a lunga catena (LC-MUFA). Negli oli di pesce il più diffuso è l'omega-11 acido cetoleico (C22:1 n-11; CA) seguito, a seconda della specie ittica, dall'altro omega-11 gadoleico (C20:1 n-11; GA) o dall'omega-9 gondoico (C20:1 n-9; GoA) (Figura 1).

Le aringhe del Nord Atlantico, i merluzzi dell'Alaska, gli sgombri, i pollock e i luccio sauri (saury fish) del Pacifico sono tutti esempi di pesci pelagici che contengono rilevanti quantità di LC-MUFA, assunti nutrendosi dei copepodi, organismi dello zooplancton che li usano come riserva energetica.

I possibili effetti benefici di questi composti emersero già nei pionieristici studi degli anni '70 sugli Inuit Groenlandesi, che evidenziarono la correlazione inversa tra consumo di pesci grassi e rischio cardiovascolare.

L'attenzione scientifica, però, fu catalizzata dagli omega-3, tralasciando gli LC-MUFA il cui ruolo è stato meglio indagato soltanto tempo dopo. Gli oli d'aringa e luccio sauro (nel prosieguo saury oil), entrambi buone fonti di CA, hanno dimostrato effetti interessanti sull'assetto lipidico del plasma riducendo il colesterolo totale e LDL in alcuni modelli animali; interagiscono con i recettori PPAR regolando l'adipogenesi; regolano l'influsso cellulare di lipidi; modulano l'inflammation silente e la sensibilità insulinica. Poiché gli oli testati in molti di questi studi non contengono solo omega-11 ma anche una quota variabile di omega-3, non sempre si possono disgiungere in modo netto gli effetti finali delle due diverse frazioni, complicando l'interpretazione dei risultati.

Assorbimento, distribuzione e metabolismo

Le informazioni su assorbimento e destino metabolico degli LC-MUFA derivano soprattutto dalle ricerche zootecniche, che hanno evidenziato l'assenza di correlazione tra la percentuale di acidi cetoleico (CA), erucico (EA) e vaccenico (VA) presenti nei mangimi e le loro

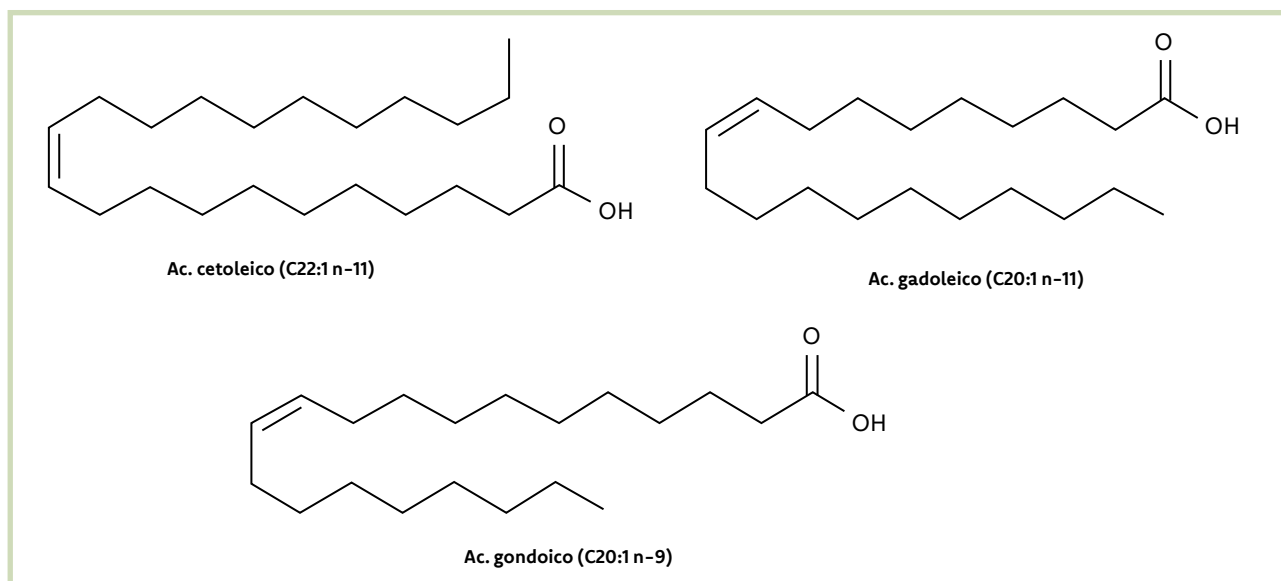


Figura 1 • Formule di struttura dell'acido cetoleico (CA), gadoleico (GA) e gondoico (GoA).

corrispondenti concentrazioni nel tessuto adiposo degli animali (1). Alimentando foche grigie e visoni con CA triziato si è dimostrato che gli omega-11 vengono assorbiti e rapidamente metabolizzati nei perossisomi generando derivati di β -ossidazione più corti: a 20, 18 e 16 atomi di carbonio (2). L'ossidazione degli LC-MUFA, infatti, non può avvenire nei mitocondri mancando i carrier capaci di trasportare molecole così lunghe al loro interno. Il metabolismo perossisomiale è rapidamente inducibile tant'è vero che è possibile incontrare animali ben adattati a una dieta ricca di acidi grassi monoinsaturi C_{22} ed altri che, non essendolo, sviluppano una transitoria lipidosi cardiaca intracellulare se le diete vengono addizionate con grosse quantità di queste molecole. Nello studio citato una certa quota di radioattività è stata rinvenuta anche negli acidi grassi saturi del fegato, conseguenza del metabolismo mitocondriale dei prodotti d'accorciamento del CA triziato e della successiva sintesi de novo a partire dai gruppi acetilici radiomarcati. In ratti diabetici Zucker Sprague Dawley (ZSDS) nutriti con dieta a base di olio d'aringhe, il CA e i suoi metaboliti sono stati rinvenuti esterificati nei trigliceridi del fegato e dei distretti extraepatici (eritrociti, muscoli e grasso degli epididimi) ad eccezione del cervello. La concentrazione di derivati misurata è stata di gran lunga superiore a quella del precursore e il fatto che tali metaboliti fossero presenti nell'olio di aringhe in quantità di partenza trascurabili

rispetto al CA, suggerisce come l'inversione delle concentrazioni a livello tissutale sia proprio l'esito della biotrasformazione (3). I vertebrati sono pressoché incapaci di biosintetizzare gli LC-MUFA, pertanto si può ritenere che le concentrazioni di CA e altri composti del gruppo rilevate nei tessuti durante gli studi in vivo derivino esclusivamente dall'assorbimento di una frazione di quelli presenti nelle diete sperimentali. Non ci sono pubblicazioni che abbiano indagato dettagliatamente il destino metabolico nell'uomo degli LC-MUFA; uno studio-pilota ne ha misurato i livelli plasmatici in 5 adulti sani dopo il consumo di 150 g di carne di saury. Gli acidi grassi in questione hanno avuto un picco plasmatico 2 ore post-ingestione con la somma degli isomeri $C_{20:1}+C_{22:1}$ che è aumentata da $0,17 \pm 0,02\%$ (a digiuno) a $2,38 \pm 0,34\%$ per poi declinare rapidamente (4). In generale possiamo dire che gli LC-MUFA non s'accumulano nel sangue a causa di un catabolismo spinto e, almeno in alcuni animali, per effetto dell'estesa distribuzione ai tessuti periferici, in primis il grasso, il fegato e i muscoli.

Omega-11 e biosintesi endogena di EPA e DHA

Secondo un'ipotesi recente gli omega-11 favorirebbero la biosintesi endogena di EPA e DHA. Østbye et al. hanno incubato cellule HepG2 ed epatociti di salmone atlantico

(una specie che, come l'uomo, difetta nella sintesi de novo di EPA e DHA) con quantità crescenti (0-80 μM) di CA, misurando le concentrazioni dei due omega-3 sintetizzati a partire da ALA radiomarcato con ^{14}C (5). Entrambi i sistemi sperimentali erano in grado di assorbire l'omega-11, le cui concentrazioni intracellulari sono aumentate dallo 0,2 al 18,6% degli acidi grassi totali nelle HepG2 e dallo 0,5 al 3,7% negli epatociti di salmone; l'uptake dell'ALA marcato è stato comparabile tra le due colture cellulari. A concentrazioni nel medium crescenti fino a 40 μM di CA in tutt'e due le linee sono aumentati i livelli intracellulari di ^{14}C -EPA + ^{14}C -DHA: del 40% nelle HepG2 e del 12% negli epatociti di salmone, con differenze significative nelle percentuali di singoli metaboliti marcati. Infatti, nel primo caso il ^{14}C -EPA era il triplo del ^{14}C -DHA confermando che anche nell'uomo (da cui le cellule HepG2 derivano) l'ulteriore desaturazione ed elongazione dell'EPA a DHA è lo step limitante della biosintesi di quest'ultimo composto. Negli epatociti di salmone, invece, il rapporto tra i due omega-3 radiomarcati è all'incirca 1:1 con la biosintesi di ^{14}C -DHA che risulta così tanto spinta da superare anche l'inibizione a feedback tipica di questa specie. Un secondo braccio dello studio è stato disegnato come *feeding trial* su gruppi di salmoni atlantici nutriti con mangime arricchito d'olio di sardine o di aringhe a due livelli percentuali della dieta (alto e basso) e dividendo i pesci in quattro gruppi: sardine "low" e "high", aringhe "low" e "high". Nei mangimi addizionati con olio di sardine CA rappresentava l'1,4% dei grassi totali, in quello a basso tenore d'olio d'aringhe il 10,8% ed il 14,8% nel mangime aringhe "high". La quantità di EPA+DHA era bilanciata tra i vari gruppi: intorno al 7% per i mangimi con meno olio e al 9% per quelli più carichi.

Le concentrazioni epatiche di CA hanno riflesso la composizione delle rispettive diete con gli animali alimentati ad olio d'aringhe che ne avevano livelli 6-7 volte superiori rispetto a quelli nutriti con olio di sardine; a percentuali maggiori di olio d'aringhe nel mangime corrispondono concentrazioni maggiori di CA nel fegato (circa 1,4 volte più alte). I pesci alimentati con la percentuale più alta di olio d'aringhe hanno in quest'organo valori della somma EPA+DHA 1,3 volte superiori rispetto a quelli

nutriti con la percentuale più bassa dello stesso olio ed il doppio del valore misurato nei pesci nutriti con olio di sardine; la somma EPA+DHA è considerata un indicatore della capacità biosintetica degli omega-3. Analizzando la composizione dei pesci interi, le concentrazioni di EPA+DHA erano del 15% superiori nel gruppo aringhe "high" rispetto a quelli del gruppo sardine "high" con il fegato a rappresentare comunque l'organo più ricco di omega-11. Secondo gli autori, questi risultati dimostrano che l'assunzione di olio d'aringhe, ricco in CA, aumenta la capacità di biosintetizzare EPA e DHA a partire da ALA; un effetto, però, che non si è verificato in altri modelli sperimentali come i ratti diabetici ZDSD (6) o i ratti obesi Zucker fa/fa al cui mangime è stato addizionato sia olio d'aringa che un concentrato di CA (7). Alcuni trial nutrizionali randomizzati in doppio cieco con placebo hanno testato gli effetti dell'assunzione di due oli d'aringa commerciali sull'IO3 di volontari sani. Nello studio di Wakeman (8) sono stati arruolati 30 soggetti sani, 20-70 anni, con valori comparabili dell'IO3 alla baseline, randomizzati ad assumere per 12 settimane 2 capsule da 1 g di olio d'aringhe (CA ~ 23%; EPA+DHA = 400 mg/die) oppure 2 capsule da 1 g di olio d'acciughe (CA ~ 2%; EPA+DHA = 600 mg/die). Al termine del periodo di trattamento il gruppo che ha assunto olio d'aringhe ha aumentato l'IO3 mediamente dello 0,779% ($p < 0,001$), un risultato comparabile con quello ottenuto nei soggetti che hanno assunto olio d'acciughe (+ 0,695; $p < 0,001$). La conclusione dell'autore è che l'olio d'aringhe sembrerebbe tanto efficace quanto un olio di pesce standard, che pure apporta una dose superiore di omega-3, nell'elevare l'indice oggetto d'indagine. Il lavoro ha purtroppo vari limiti, come i criteri di randomizzazione non chiari, disomogeneità nei gruppi, mancata misurazione della concentrazione di CA negli eritrociti, apporti sbilanciati di EPA/DHA nei due oli, assenza di un terzo braccio di controllo con solo placebo e grossi problemi di compliance ammessi dallo stesso autore.

Un altro articolo recente ha descritto due studi di intervento (in doppio cieco, controllati con placebo e randomizzati) con un olio di pesce nordatlantico ricco in LC-MUFA (NFO, Nord atlantic Fish Oil) (9). Il primo studio (chiamato Cetoindex) ha valutato l'IO3 su una

popolazione di 55 soggetti sani ambo sessi, 18-65 anni, randomizzati ad assumere per 60 giorni 2 capsule/die da 1 g di NFO oppure 2 capsule/die da 1 g di olio di mais (placebo) o 2 capsule/die di olio d'acciughe 18/12. Il secondo studio (chiamato Optihud) ha valutato l'effetto di NFO sull'eritema facciale in 29 donne che per 3 mesi hanno assunto 4 capsule/die da 1 g di NFO o corrispondente placebo con olio di mais. Il contenuto di LC-MUFA totali del NFO era 241 mg/g, contro i 13 mg/g e i 4 mg/g rispettivamente dell'altro olio di pesce e del placebo; il tenore di omega-3 totali era 224 mg/g nel NFO contro 312 mg/g nell'olio d'acciughe e 0 nel placebo. La media dell'IO3, che alla baseline si attestava tra 5,81% e 6,06%, è salita a 7,59% nel gruppo NFO, a 7,48% nel gruppo olio d'acciughe ed è rimasta invariata nel placebo. Il miglioramento dell'indice è stato dunque comparabile tra i due oli, nonostante NFO contenesse il 33% in meno di EPA/DHA; questo è un risultato in linea con quanto emerso nello studio descritto in precedenza. Il dosaggio degli acidi grassi nel sangue ha mostrato che NFO ha incrementato le concentrazioni di EPA, DHA e DPA (acido docosapentaenoico) ma non quelle di LC-MUFA che sono rimaste ferme ai valori pretrattamento. Interessante, invece, è la diminuzione di alcuni omega-6 come l'acido linoleico (-0,66%) e arachidonico (-0,68%).

Nello studio Optihud l'IO3 è passato da 6,85% a 8,93% già entro il primo mese, per poi stabilizzarsi a questo livello; anche in questo gruppo non si sono registrati aumenti degli LC-MUFA nel sangue, verosimilmente a causa della loro distribuzione e del rapido metabolismo. In entrambi gli studi l'omega-3 che è aumentato di più è stato l'EPA, in linea con quanto trovato da Østbye et al. (5). Le donne incluse nello studio che hanno assunto NFO hanno registrato un grado di eritema del volto inferiore in confronto a quelle del gruppo placebo. Rispetto al lavoro di Wakeman in questa ricerca c'è maggiore omogeneità tra i soggetti arruolati (per dieta di base, indice di massa corporea, distribuzione di età) sebbene il campione resti sempre abbastanza ridotto; va rilevato, inoltre, come i risultati potrebbero essere stati influenzati dal fatto che lo studio sia stato condotto in Norvegia, un Paese dove si consuma abitualmente moltissimo pesce nella dieta di tutti i giorni.

Benefici degli LC-MUFA per la salute cardiovascolare

Le ricerche su modelli animali hanno messo in luce alcune azioni biologiche degli LC-MUFA marini che potrebbero contribuire a ridurre il rischio cardiovascolare; nello specifico: l'aumentato efflusso di colesterolo, il miglioramento dell'assetto lipidico del plasma, il supporto alla funzione endoteliale, la regolazione di geni e segnali cellulari correlati alla sindrome metabolica. Topi C57BL/SJ sono stati nutriti per 18 settimane con dieta al 32% di lardo oppure rimpiazzando parte di questo grasso rispettivamente con: 10% di saury oil, 4% di EPA e 12% di un concentrato di LC-MUFA. Al termine dello studio, sia il saury oil sia il concentrato di LC-MUFA hanno ridotto l'insulinemia, il livello di steatosi epatica e le dimensioni degli adipociti, interferendo favorevolmente nell'espressione di geni correlati ai segnali insulinici e all'infiammazione silente del tessuto adiposo, ma senza effetti sulla spesa energetica. Nel gruppo saury oil il colesterolo totale (TC), quello non-HDL (High-Density Lipoprotein) e il rapporto TC:HDL si sono significativamente ridotti dopo 5 e 12 settimane rispetto ai controlli; al termine delle 18 settimane, però, solo le variazioni del colesterolo non-HDL e del rapporto TC:HDL hanno conservato significatività statistica. Né il concentrato di LC-MUFA, né il saury oil hanno alterato i trigliceridi (TG) che, invece, sono stati ridotti dall'assunzione di EPA. Il saury oil e l'EPA hanno inibito in modo significativo l'espressione della Stearoil-CoA-desaturasi-1 (SCD-1) sia nel fegato sia nel grasso bianco, mentre il concentrato di LC-MUFA lo ha fatto solo in quest'ultimo tessuto. L'effetto anti-steatosico dell'EPA e del saury oil (che contiene anche omega-3) è stato in parte attribuito proprio all'inibizione di SCD-1 nel fegato. Il maggiore tropismo degli acidi grassi monoinsaturi a lunga catena verso il tessuto adiposo bianco spiegherebbe, invece, perché sia il saury oil che il concentrato hanno ridotto le dimensioni degli adipociti e l'espressione di citochine infiammatorie; quest'azione sulla morfologia e sulla biochimica del grasso bianco giustificherebbe gli effetti favorevoli dei due trattamenti sull'omeostasi del glucosio e dei lipidi, nonché sulla sensibilità insulinica (10).

Un concentrato di LC-MUFA ha indotto la diminuzione di TNF α (Tumor Necrosis Factor α), IL-6 (Interleuchina 6), MMP-3 (Metallo Proteasi di Matrice 3), MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) e integrina- α anche nel tessuto adiposo di ratti obesi Zucker fa/fa (7). Topi KK-A y , un modello murino di diabete tipo 2, sono stati alimentati aggiungendo alla dieta il 7% d'olio di soia o il 4% di LC-MUFA concentrati; dopo 8 settimane questo secondo trattamento ha significativamente diminuito la massa adiposa totale e le dimensioni degli adipociti rispetto ai controlli. Parallelamente si è verificato un aumento d'espressione dell'mRNA codificante per il Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma (PPAR γ), la lipoprotein lipasi (LPL), la Fatty Acid Transport Protein (FATP), la Fatty Acid Translocase CD36 (Cd36) e una diminuzione dell'espressione di proteine implicate nell'infiammazione cronica di basso grado (11). Il coinvolgimento dei PPAR γ sarebbe centrale nell'azione degli LC-MUFA e spiegherebbe sia gli effetti sull'adipogenesi che quelli sull'infiammazione. Ancora, in ratti diabetici ZSD sono stati testati gli effetti sul colesterolo dell'aggiunta di olio d'aringhe od olio d'acciughe a una dieta standard che ha rappresentato anche il controllo (durata del trattamento cinque settimane). L'olio d'aringhe introduceva nella dieta lo 0,7% di CA, assente nell'altro olio e nella dieta di controllo. Il gruppo olio d'aringhe ha visto il TC ridursi del 14% in confronto agli altri due e questa diminuzione è stata accompagnata da un significativo aumento dell'escrezione fecale di acidi biliari. La biosintesi epatica di colesterolo, la secrezione delle VLDL e l'uptake epatico di colesterolo sono rimasti invece comparabili tra i tre gruppi (12).

In topi LDLr $^{-/-}$ l'aggiunta alla dieta del 2% di concentrato di LC-MUFA, ma non di olio d'oliva, ha soppresso significativamente lo sviluppo di aterosclerosi senza modificare l'assetto lipidico del sangue. Nei topi ApoE $^{-/-}$ (un modello animale per studiare l'aterosclerosi), a dosi più alte, pari al 5% di concentrato, gli LC-MUFA hanno ridotto significativamente TC ed LDL senza interferire con il colesterolo libero e HDL. L'effetto anti-aterogeno, in assenza di una modifica dell'assetto lipidico come si è visto nei topi LDLr $^{-/-}$, chiamerebbe in causa ancora una volta i PPAR la cui espressione risulta aumentata anche

in questo studio e che, oltre a determinare effetti antinfiammatori, favorirebbero l'efflusso di colesterolo dai macrofagi nelle pareti arteriose inducendo il trasportatore ABCA1 (13). Questi risultati sono stati confermati aggiungendo la dieta di topi LDLr $^{-/-}$ con il 5% di CA e di GA usati come composti puri: rispetto ai controlli, gli animali trattati con entrambi gli acidi grassi mostrano una significativa attivazione dei PPAR con una favorevole variazione del quadro lipoproteico e di alcune proteine legate al sistema del complemento e della coagulazione (14).

Gli studi d'intervento sull'uomo sono meno numerosi di quelli preclinici. Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco con crossover, è stato condotto su 30 soggetti normolipidemic e normopesi randomizzati ad assumere per 8 settimane 12 g di saury oil in capsule (apporto di 3,5 g di LC-MUFA e 3,4 g di omega-3) o capsule di un controllo costituito da un mix d'olio di sardine e d'oliva (4,9 grammi di acido oleico e 3 g di omega-3). Al termine del periodo di trattamento sono state previste otto settimane di wash-out prima d'incrociare i gruppi.

L'integrazione del saury oil è stata generalmente ben tollerata (ad eccezione di due partecipanti che hanno manifestato nausea e fastidi gastro-intestinali) e non ha indotto variazioni significative nei parametri ematochimici di routine. Entrambi gli oli hanno ridotto i livelli di TG di circa il 16% rispetto alla baseline (media dei TG all'inclusione = 84 mg/dL) con un'efficacia superiore nei sub-gruppi di volontari appartenenti ai terzili di trigliceridemia più alti. Sono aumentate le concentrazioni di TC (circa del 4,3%) ma soltanto l'olio di controllo, e non il saury oil, ha innalzato le LDL rispetto ai valori iniziali (+ 7,5%; p < 0,05). Tutt'e due i trattamenti hanno aumentato l'HDL (saury + 7,6%; p < 0,01 vs olio di confronto + 5,4%; p < 0,05) e l'apoE-HDL (+ 8,5%; p < 0,05) considerato cardioprotettivo perché inibisce l'indurimento della parete arteriosa e migliora il trasporto inverso del colesterolo. L'analisi delle sottoclassi di lipoproteine ha mostrato che sia quello di saury che l'altro olio aumentavano significativamente la concentrazione delle cosiddette HDL grandi, considerate più cardioprotettive, a scapito delle HDL piccole meno implicate in ruoli di protezione cardiovascolare. L'olio di controllo, ma non

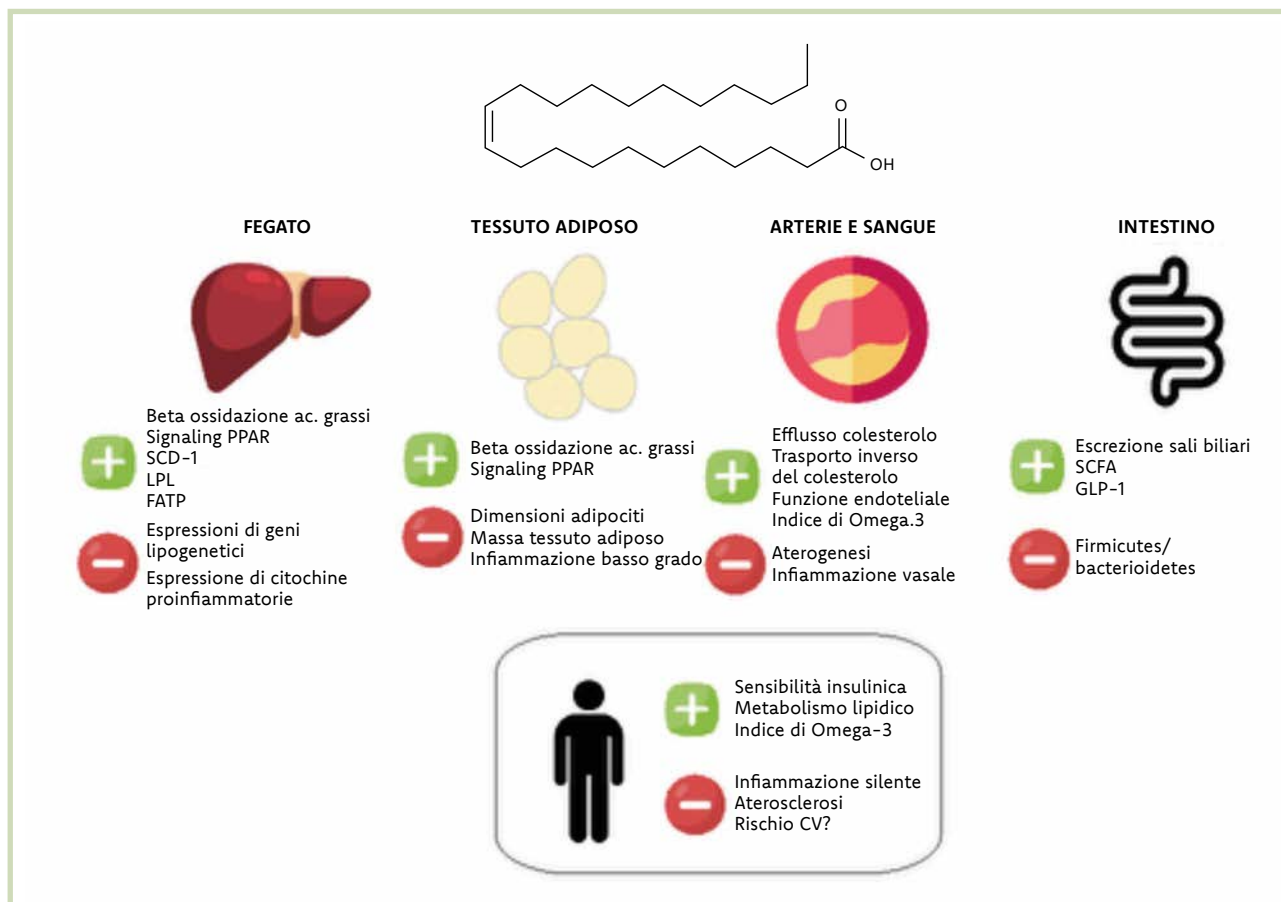


Figura 2 • Target d'azione ed effetti degli LC-MUFA (Long Chain Mono Unsaturated Fatty Acids). PPAR: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor; SCD-1: Stearoil-CoA-desaturasi-1; LPL: lipoprotein lipasi; FATP: Fatty Acid Transport Protein; SCFA: short chain fatty acids; GLP-1: Glucagone-Like Peptide-1). Il simbolo (+) indica attivazione o aumento, il simbolo (-) inibizione o riduzione.

quello di saury, ha aumentato le apoB rispetto alla media di baseline (+ 6,3%; $p < 0,05$) (15).

Tsutsumi et al. (16) hanno investigato sia in volontari sani sia in topi ApoE^{-/-} gli effetti degli LC-MUFA sulla funzione endoteliale; nel primo studio (multicentrico, in doppio cieco con placebo) sono stati arruolati 60 soggetti e randomizzati ad assumere per quattro settimane 4,2 g/die di saury oil in capsule o uguale dose di un olio di controllo (mix di tonno e oliva). Al termine dello studio il gruppo trattato con l'olio di saury ha evidenziato un significativo aumento della vasodilatazione flusso-mediata (da 9,5% a 13,7%; $p = 0,003$) che non si è verificato nei controlli. Anche le concentrazioni di trimetilammino-N-ossido (TMAO), un marker predittivo di malattia coronarica, sono significativamente diminuite nel gruppo saury oil ($p = 0,031$) ma non nel gruppo controllo. La parte dello studio sui topi ApoE^{-/-} ha fatto ipotizzare che questi ed altri effetti possano dipendere

anche da modifiche del microbiota intestinale. Gli animali dello studio, invece, sono stati alimentati o con una dieta che riproduceva quella tipicamente occidentale oppure con lo stesso regime più il 3%, rispettivamente, di CA e GA. L'introduzione dei due LC-MUFA ha diminuito del 50% ($p < 0,05$) lo sviluppo di lesioni aterosclerotiche rispetto ai controlli, con un altrettanto significativa riduzione dell'espressione di mRNA relativo a numerose citochine e fattori proinfiammatori a livello dell'aorta addominale. L'aggiunta dei due acidi grassi, inoltre, ha attenuato la disfunzione endoteliale migliorando rispetto ai controlli la vasodilatazione endotelio-dipendente in risposta all'acetilcolina. Nel microbiota intestinale degli animali trattati con gli LC-MUFA si sono verificati cambiamenti importanti, con diminuzione del rapporto *Firmicutes:Bacteroidetes* e aumento delle sequenze geniche attribuibili ad *Akkermansia*. Le variazioni di popolazione batterica s'accompagnano a un

significativo aumento, rispetto ai controlli, delle concentrazioni di acidi grassi a catena corta (SCFA, Short Chain Fatty Acids); tra le molte azioni degli SCFA c'è anche la promozione dell'espressione di GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) che, difatti, risulta aumentato nel siero degli animali dei due gruppi sperimentali ($p < 0,05$) rispetto a quelli del gruppo-controllo. Una sintesi dei principali target d'azione degli LC-MUFA, in accordo alla letteratura citata, è schematizzata graficamente in **Figura 2**.

Si omettono volutamente la descrizione di studi nutrizionali più datati, come quelli che hanno segnalato effetti positivi dell'olio di balena sull'HDL (17) o dell'olio di foca sull'aggregazione piastrinica (18). Sono stati pubblicati anche studi osservazionali che correlano i livelli di MUFA con il rischio cardiovascolare; alcuni, come il Physician's Health Study, evidenziano una correlazione inversa (19) altri, come il Cardiovascular Health Study e l'Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study (subcoorte Minnesota), segnalano un maggiore rischio d'insufficienza cardiaca congestizia all'aumentare dell'introito di EA (C22:1 n-9) e acido nervonico (C24:1 n-9) (20). Giova sottolineare che questi lavori si sono concentrati soprattutto sugli introiti alimentari e sui corrispondenti livelli di omega-9 d'origine vegetale, mentre gli oli marini di cui ci siamo occupati contengono prevalentemente omega-11.

Conclusioni

La rassegna della letteratura mostra interessanti potenzialità salutistiche per gli oli di pesce ricchi in LC-MUFA che devono, tuttavia, trovare ulteriori conferme. L'incremento dell'IO3 nell'uomo dev'essere corroborato da ricerche con disegno sperimentale più robusto e se ne deve possibilmente quantificare il vantaggio offerto in termini di prevenzione cardiovascolare. Prima di diffondere l'uso degli oli marini ricchi in LC-MUFA come la nuova grande alternativa ai tradizionali oli di pesce, sarebbe interessante disporre di studi clinici in cui gli effetti di questi acidi grassi siano ben separati da quelli degli omega-3 compresenti nelle fonti alimentari e, soprattutto, sarebbe utilissimo produrre nuovi dati clinici relativi anche a gruppi di soggetti non sani (come gli

obesi, i diabetici tipo II, persone con sindrome metabolica e, in generale, con aumentato rischio cardiovascolare). Nonostante per gli omega-11 e gli LC-MUFA marini non sembri emergere la potenziale tossicità cardiaca nota per gli omega-9, è importante che venga definitivamente allontanato ogni minimo dubbio sulla sicurezza d'uso nel lungo termine e nel contesto della popolazione generale.

Bibliografia

1. Cooper MH, Iverson SJ, Bowen WD. Direct and quantitative effects on blubber fatty acids of homogenous diets fed to gray seals *Halichoerus grypus*. Proceedings of the 14th Biennial Conference on the Biology of Marine Mammals. Society for Marine Mammalogy; 2001:47.
2. Cooper MH, Iverson SJ, Rouvinen-Watt K. Metabolism of dietary cetoleic acid (22:1n-11) in mink (*Mustela vison*) and gray seals (*Halichoerus grypus*) studied using radiolabeled fatty acids. *Physiol Biochem Zool.* 2006;79(4):820-829.
3. Rimmen EV, Mjøs SA, Søfteland E et al. Absorption, accumulation and metabolism of cetoleic acid from dietary herring oil in tissues of male Zucker Diabetic Sprague Dawley rats. *Br J Nutr.* 2025;133(5):577-585.
4. Yang ZH, Miyahara H, Takeo J et al. Ingestion of a single serving of saury alters postprandial levels of plasma n-3 polyunsaturated fatty acids and long-chain monounsaturated fatty acids in healthy human adults. *Lipids Health Dis.* 2012;11(1):95.
5. Østbye T-KK, Berge GM, Nilsson A et al. The long-chain monounsaturated cetoleic acid improves the efficiency of the n-3 fatty acid metabolic pathway in Atlantic salmon and human HepG2 cells. *Br J Nutr.* 2019;122(7):755-768.
6. Rimmen EV, Mjøs SA, Søfteland E et al. Absorption, accumulation and metabolism of cetoleic acid from dietary herring oil in tissues of male Zucker Diabetic Sprague Dawley rats. *Br J Nutr.* 2025;133(5):577-585.
7. Hansen A, Mjøs SA, Søfteland E et al. Intake of a cetoleic acid concentrate lowered concentrations of markers of inflammation and macrophage infiltration but did probably not increase EPA biosynthesis in male obese Zucker fa/fa rats. *Br J Nutr.* 2025;134(11):881-891.
8. Wakeman M. Equal effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs) from CET03® and fish oil in elevating the omega-3 index: a 12-week randomized placebo controlled parallel study. *Int J Scientific Res.* 2024;13(1):1-4.

9. Tobón D, Midtbø LK, Mildenerger J et al. The effect of fish oil rich in cetoleic acid on the omega-3 index and skin quality. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2024;201:102616.
10. Yang ZH, Inoue S, Taniguchi Y et al. Long-term dietary supplementation with saury oil attenuates metabolic abnormalities in mice fed a high-fat diet: combined beneficial effect of omega-3 fatty acids and long-chain monounsaturated fatty acids. *Lipids Health Dis*. 2015;14(1):155.
11. Yang ZH, Miyahara H, Iwasaki Y et al. Dietary supplementation with long-chain monounsaturated fatty acids attenuates obesity-related metabolic dysfunction and increases expression of PPAR γ in adipose tissue in type 2 diabetic KK-Ay mice. *Nutr Metab (Lond)*. 2013;10(1):16.
12. Rimmen EV, Mjøs SA, Søfteland E et al. Intake of herring oil, but not of anchovy oil, resulted in a lower serum cholesterol concentration in male Zucker Diabetic Sprague Dawley rats. *Br J Nutr*. 2024;132(5):547-557.
13. Yang ZH, Bando M, Sakurai T et al. Long-chain monounsaturated fatty acid-rich fish oil attenuates the development of atherosclerosis in mouse models. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(10):2208-2218.
14. Yang ZH, Gordon SM, Sviridov D et al. Dietary supplementation with long-chain monounsaturated fatty acid isomers decreases atherosclerosis and alters lipoprotein proteomes in LDLr $^{-/-}$ mice. *Atherosclerosis*. 2017;262:31-38.
15. Yang ZH, Amar M, Sorokin AV et al. Supplementation with saury oil, a fish oil high in omega-11 monounsaturated fatty acids, improves plasma lipids in healthy subjects. *J Clin Lipidol*. 2019;14(1):53-65.
16. Tsutsumi R, Yamasaki Y, Takeo J et al. Long-chain monounsaturated fatty acids improve endothelial function with altering microbial flora. *Transl Res*. 2021;237:16-30.
17. Osterud B, Elvevoll E, Barstad H et al. Effect of marine oils supplementation on coagulation and cellular activation in whole blood. *Lipids*. 1995;30(12):1111-1118.
18. Bakken AM, Hervig T, Thorsen T et al. Fatty acids in human platelets and plasma. Dietary seal oil decreases sensitivity toward microbubbles. *Platelets*. 1995;6(4):259-264.
19. Matsumoto C, Matthan NR, Lichtenstein AH et al. Red blood cell MUFAs and risk of coronary artery disease in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(3):749-754.
20. Imamura F, Lemaitre RN, King IB et al. Long-chain monounsaturated fatty acids and incidence of congestive heart failure in 2 prospective cohorts. *Circulation*. 2013;127(14):1512-1521.

SunActive® FERRO

TAIYO GmbH
Imagine • Desire • Create

HEALTH BEAUTY WELLBEING
LCM
S P A
NUTRACEUTICAL DIVISION

Il ferro endosomiale®



Alta biodisponibilità



**Riduzione del
sapore metallico**



**Stabilità ed eccellente
performance formulativa**



**Ideale per applicazioni
nutraceutiche premium,
inclusi latte e derivati**

Sunactive è il Nutrient Delivery System Taiyo studiato per superare i problemi di tollerabilità, compatibilità formulativa, biodisponibilità e palatabilità del ferro e di altri ingredienti nutraceutici. Lo speciale meccanismo d'assorbimento endosomiale® è stato dimostrato *in vitro* mentre numerosi studi *in vivo* supportano la sua superiore

performance biofarmaceutica e l'efficacia nel ripristinare rapidamente la sideremia, senza effetti indesiderati.

Sunactive Ferro è la risposta definitiva alle difficoltà che accompagnano l'integrazione di questo elemento fondamentale per la salute e il benessere.

Distribuito in esclusiva da LCM Trading SpA Divisione Nutraceutica

Informazioni commerciali: Luca Corno (lcorno@lcmtrading.it); Alessio Filoni (afiloni@lcmtrading.it)

Informazioni tecniche e scientifiche: Giuseppe Palmiotto (gpalmiotto@lcmtrading.it)

LCM Trading SpA via G. Mazzini 33, 20099 Sesto San Giovanni (MI) Tel. 02-26.27.031
www.lcm-group.it

AUTORI

R. Galla¹, S. Mulè²,
C. Molinari²,
F. Parini¹, F. Uberti²

NOIVITA, Spin Off dell'Università
del Piemonte Orientale (Novara)

Dipartimento per lo Sviluppo
Sostenibile e la Transizione

Ecologica, Università del Piemonte
Orientale (Vercelli)

✉ francesca.uberti@med.uniupo.it

Tecnologie lipidiche innovative per ottimizzare permeabilità ed efficacia biologica

L'esempio della palmitoiletanolamide

ABSTRACT

Innovative lipid technologies to optimise permeability and enhance biological efficacy

The Palmitoylethanolamide example

This study analyzes how the efficacy of palmitoylethanolamide (PEA), a molecule known for its anti-inflammatory and neuroprotective properties, can be improved through the use of advanced lipid delivery technologies. PEA, while showing significant potential in modulating neuropathic pain, has limitations related to poor solubility and oral bioavailability. Supplementation with microemulsified systems and food-derived lipid matrices promotes intestinal permeation and preserves the integrity of the epithelial barrier. In an experimental model of peripheral nervous system damage, technologically advanced formulations demonstrated a greater ability to support cell viability, reduce oxidative stress, and modulate key inflammatory mediators. At the molecular level, an increase in markers associated with remyelination and neurotrophic support processes was observed. Furthermore, advanced formulations demonstrated a modulatory effect on pain signal transmission, promoting the rebalancing of neuronal excitability. Overall, the results suggest that the use of lipid technologies may be a valid support to improve the biological efficacy of PEA.

RIASSUNTO

Il presente studio analizza come l'efficacia della palmitoiletanolamide (PEA), molecola nota per le sue proprietà antinfiammatorie e neuroprotettive, possa essere migliorata mediante l'impiego di tecnologie avanzate di veicolazione lipidica. La PEA, pur mostrando un potenziale rilevante nella modulazione del dolore neuropatico, presenta limiti legati alla scarsa solubilità e biodisponibilità orale. L'integrazione con sistemi microemulsionati e matrici lipidiche di origine alimentare consente di favorire la permeazione intestinale e di preservare l'integrità della barriera epiteliale. In un modello sperimentale di danno del sistema nervoso periferico, le formulazioni tecnologicamente avanzate hanno dimostrato una maggiore capacità di sostenere la vitalità cellulare, ridurre lo stress ossidativo e modulare mediatori infiammatori chiave. A livello molecolare è stato osservato un incremento di marcatori associati ai processi di rimielinizzazione e di

PAROLE CHIAVE

Microemulsioni
Sistema lipidico
strutturato
Microambiente
rigenerativo
Dolore neuropatico

supporto neurotrofico. Inoltre, le formulazioni avanzate hanno dimostrato un effetto modulante sulla trasmissione del segnale doloroso, favorendo il riequilibrio dell'eccitabilità neuronale. Nel complesso, i risultati suggeriscono che l'impiego di tecnologie lipidiche possa rappresentare una strategia formulativa efficace per ottimizzarne l'attività biologica.

Introduzione

Le microemulsioni sono dispersioni isotropiche, trasparenti o traslucide, termodinamicamente stabili, composte da acqua, olio, tensioattivo e cotensioattivo, generalmente un alcol. Grazie alle loro proprietà uniche, queste formulazioni sono state ampiamente utilizzate in diversi ambiti applicativi, tra cui quello farmaceutico, come sistemi di veicolazione in grado di migliorare la solubilità e la biodisponibilità dei principi attivi (1).

Gli oli sono da tempo impiegati nell'industria alimentare e farmaceutica per facilitare la dissoluzione e l'assorbimento di molecole scarsamente solubili in acqua, come vitamine e farmaci lipofili. In ambito farmaceutico, formulazioni a base di oli sono state utilizzate, per esempio, per migliorare la solubilità della ciclosporina nella formulazione in cui il principio attivo è disciolto in olio di mais (2). Studi successivi hanno evidenziato che l'incremento della biodisponibilità è attribuibile non solo alla fase lipidica, ma soprattutto alla formazione di piccole goccioline emulsionate, più facilmente assorbibili a livello intestinale anche grazie all'azione dei sali biliari (3,4). La disponibilità di numerosi oli naturali e dei loro derivati consente pertanto lo sviluppo di formulazioni con proprietà fisico-chimiche modulabili, in grado di ottimizzare l'efficacia biologica dei composti bioattivi.

Negli ultimi anni l'interesse per i carrier lipidici ha portato allo sviluppo di microemulsioni avanzate applicabili anche in ambito nutraceutico. Tali sistemi, tra cui la tecnologia Ω (sistema lipidico strutturato), sono stati progettati per favorire l'interazione con la barriera intestinale e la bioaccessibilità orale dei principi attivi, in base alle caratteristiche intrinseche del composto, senza l'uso di vettori sintetici aggiuntivi (5). La tecnologia $D\Omega$, invece, consente di modulare il rilascio dei principi attivi, regolando la velocità in base alle esigenze del prodotto senza l'impiego di vettori aggiuntivi (6). Le tecnologie descritte

si basano esclusivamente su matrici di origine alimentare già comunemente impiegate nella formulazione di integratori nutrizionali. Un esempio significativo, riportato nel presente studio, è la palmitoiletanolamide (PEA). La PEA esercita i suoi effetti attraverso molteplici meccanismi d'azione, tra cui l'attivazione del recettore PPAR- α , la modulazione del sistema endocannabinoide e la stabilizzazione dei mastociti (meccanismo ALIA) (7,8). Queste azioni rendono la PEA particolarmente promettente nella gestione del dolore neuropatico e somatico; tuttavia, in condizioni di infiammazione cronica, i livelli endogeni risultano spesso insufficienti, rendendo necessaria una somministrazione esogena ottimizzata (9,10). Nonostante il suo potenziale terapeutico, la PEA presenta limitazioni di biodisponibilità legate alla sua elevata lipofilia, alla scarsa solubilità in acqua e al rapido metabolismo presistemico. L'impiego di sistemi lipidici strutturati e microemulsionati si configura quindi come una strategia promettente per migliorarne il passaggio attraverso le membrane e l'efficacia biologica. Alla luce di queste considerazioni, il presente studio si propone di valutare in che modo le tecnologie Ω , un sistema lipidico strutturato oggetto di brevetto, composto da una miscela di oli vegetali che facilita il passaggio dei principi attivi ottimizzando la biodisponibilità orale, e $D\Omega$, che combina l'azione di Ω con le proprietà gelificanti di un polisaccaride vegetale per modulare la cinetica di rilascio e garantire una permeazione costante e prolungata, siano in grado di modulare il passaggio intestinale della PEA e i relativi effetti sul tessuto periferico in condizioni di danno, con particolare attenzione ai meccanismi di riparazione del nervo.

Materiali e Metodi

Preparazione delle sostanze

La palmitoiletanolamide (PEA) micronizzata (80 mesh) è stata preparata in mezzo di coltura Dulbecco's Modified

Eagle's Medium (DMEM) integrato con siero fetale bovino (FBS), L-glutamina, penicillina-streptomina e piruvato di sodio, al fine di stimolare le cellule intestinali. Parallelamente, la PEA è stata formulata in sistemi lipidici avanzati basati su matrici oleose vegetali sviluppate per migliorarne la solubilità e la bioaccessibilità. Nello specifico, la tecnologia Ω impiega una miscela brevettata di frazioni lipidiche derivate da specifiche specie vegetali selezionate per la loro elevata affinità biomimetica con le membrane cellulari, agendo come una matrice lipidica che ne facilita il superamento. A questa si affianca la tecnologia $D\Omega$, che integra la matrice lipidica con un complesso di polimeri glucidici naturali estratti dalla frutta; questi ultimi, grazie alla capacità di formare un'impalcatura viscosa a contatto con i fluidi, modulano la cinetica di rilascio della PEA, consentendo una modulazione del rilascio e una disponibilità più prolungata nell'arco delle 24 ore.

La concentrazione di utilizzo è stata definita sulla base della letteratura disponibile (11), con una diluizione iniziale 1:2000 per riflettere le condizioni fisiologiche umane (12). Gli esperimenti successivi hanno valutato gli effetti delle sostanze dopo il passaggio intestinale su un modello di danno nervoso periferico indotto mediante fattore di crescita gliale (GGF, 200 ng/mL), metodologia ampiamente validata per simulare condizioni di demielinizzazione (13).

Colture cellulari

La linea cellulare epiteliale intestinale umana CaCo-2 è stata impiegata come modello di barriera intestinale, in virtù della sua capacità di prevedere l'assorbimento di sostanze ad assunzione orale nell'uomo (14).

Le cellule sono state coltivate in terreno Adv-DMEM/F12 integrato con siero fetale bovino (FBS), L-glutamina e antibiotici, mantenute a 37 °C in atmosfera controllata con 5% CO₂. Gli esperimenti sono stati condotti utilizzando passaggi cellulari compresi tra 26 e 32, per preservare le caratteristiche di permeazione paracellulare (15). Le cellule di Schwann RSC-96 sono state coltivate in terreno DMEM integrato con FBS, L-glutamina e antibiotici, mantenute in condizioni standard e utilizzate per le procedure sperimentali tra il 10° e il 15° passaggio (16).

La linea neuronale PC12 è stata coltivata in RPMI-1640 supplementato con siero di cavallo, FBS e glutamina. Le colture sono state mantenute a subconfluenza e utilizzate tra il 3° e il 13° passaggio (17).

Protocollo sperimentale

Lo studio è stato condotto in due fasi distinte.

Fase 1 – Permeazione intestinale

Le formulazioni di PEA sono state valutate su cellule CaCo-2 mediante un modello di dose-risposta in vitro. Il dato è stato analizzato mediante sonda fluorescente, mentre l'integrità della barriera è stata valutata mediante la resistenza elettrica transepiteliale (TEER) e l'analisi delle giunzioni strette. Gli esperimenti sono stati condotti in intervalli temporali compresi tra 1 e 6 ore (18).

Fase 2 – Modello tridimensionale di tessuto nervoso

Il mezzo basolaterale raccolto al termine delle simulazioni intestinali è stato utilizzato per stimolare un modello tridimensionale di tessuto nervoso periferico (3D EngNT). Dopo 14 giorni di maturazione, il modello è stato pretrattato con GGF per indurre la demielinizzazione e successivamente esposto alle diverse formulazioni di PEA per 24 ore. Sono stati valutati la vitalità cellulare, la produzione di ROS, i livelli di TNF- α , MPZ, NRG1, NGF, il recettore p75 e il CB2R.

Vitalità cellulare

La vitalità cellulare è stata determinata mediante un saggio colorimetrico basato sulla metodica MTT, secondo i protocolli descritti in letteratura (19). L'assorbanza è stata misurata a 570 nm, con correzione a 650 nm. I risultati sono stati espressi come percentuale rispetto al controllo non trattato (0%).

Produzione di ROS

La produzione di specie reattive dell'ossigeno è stata quantificata mediante la riduzione del citocromo C (20), con lettura spettrofotometrica a 550 nm. I risultati sono stati espressi come deviazione percentuale rispetto al controllo.

Modello di barriera intestinale in vitro

La formazione di un epitelio intestinale maturo è stata monitorata mediante la misurazione della TEER, considerati idonei valori $\geq 400 \Omega \cdot \text{cm}^2$ (18). Prima della stimolazione, il mezzo apicale è stato portato a pH 6,5, rappresentativo del lume intestinale, mentre il compartimento basolaterale è stato mantenuto a pH 7,4, simulando le condizioni ematiche (21).

La velocità di permeazione delle sostanze è stata calcolata secondo un modello cinetico di tipo Michaelis-Menten (22), espresso dalla relazione:

$$J = J_{\max} [C] / (K_t + [C])$$

Dove C rappresenta la concentrazione iniziale del composto, J_{\max} la velocità massima di permeazione e K_t la costante di affinità del sistema.

L'analisi delle proteine di giunzione stretta (occludina, claudina-1 e ZO-1) è stata eseguita mediante kit ELISA specifici, secondo protocolli standardizzati (23).

Analisi delle giunzioni strette (T_j)

L'integrità delle giunzioni strette delle cellule CaCo-2 è stata valutata mediante l'analisi dei livelli di occludina, claudina-1 e ZO-1 mediante kit ELISA specifici, secondo le istruzioni dei produttori (23).

I lisati cellulari sono stati preparati al termine dei trattamenti e analizzati mediante lettura spettrofotometrica a 450 nm. I dati ottenuti sono stati confrontati con le rispettive curve standard di riferimento e normalizzati rispetto al controllo non trattato. I risultati sono stati espressi come percentuale (%) rispetto al controllo (linea 0), considerando la media di cinque esperimenti indipendenti eseguiti in triplicato.

Configurazione delle co-culture 3D EngNT

Il modello tridimensionale di tessuto nervoso è stato ottenuto combinando cellule RSC-96 e PC12 in una matrice di collagene di tipo I, secondo protocolli descritti in letteratura (24,25).

Dopo la stabilizzazione e la maturazione, il modello è stato sottoposto a un pretrattamento con GGF per simulare la demielinizzazione.

Saggi ELISA

I livelli di TNF- α , NRG1, NGFR, MPZ, NGF e CB2R sono stati determinati mediante kit ELISA commerciali, seguendo le istruzioni dei produttori e i protocolli validati (24,26-29). Le letture di assorbanza sono state effettuate a 450 nm e i risultati sono stati espressi come percentuale rispetto al controllo.

Analisi statistica

Ogni gruppo sperimentale comprendeva almeno cinque osservazioni indipendenti analizzate in triplicato.

I dati sono stati espressi come media \pm deviazione standard. L'analisi statistica è stata effettuata mediante test ANOVA a una o due vie con test post-hoc appropriati per confronti multipli, considerando significativo un valore di $p < 0,05$.

Risultati

Analisi del tasso di permeazione e dell'integrità nel modello di barriera intestinale in vitro

Prima di analizzare la capacità delle tecnologie di modulare il passaggio intestinale della PEA, è stata valutata la vitalità delle cellule epiteliali intestinali CaCo-2 per escludere potenziali effetti citotossici. Tutte le preparazioni testate hanno mostrato un buon profilo di tollerabilità e un incremento della vitalità rispetto al controllo ($p < 0,05$; Figura 1A). Le formulazioni tecnologicamente avanzate hanno evidenziato un effetto superiore rispetto alla PEA non formulata, con un picco di risposta per PEA Ω a 3 ore e un effetto più prolungato per PEA $D\Omega$ fino a 6 ore, con incrementi massimi prossimi all'80% rispetto alla PEA standard ($p < 0,05$).

L'analisi dell'integrità del monostrato intestinale ha mostrato un aumento della TEER in tutte le preparazioni di PEA rispetto al controllo ($p < 0,05$; Figura 1B).

Anche in questo caso, le formulazioni funzionalizzate hanno determinato un incremento più marcato rispetto alla PEA non formulata, con un andamento temporale differenziato tra le due tecnologie: la PEA Ω ha mostrato un picco di efficacia a 3 ore, mentre la PEA $D\Omega$ ha mantenuto un effetto più sostenuto fino a 5 ore.

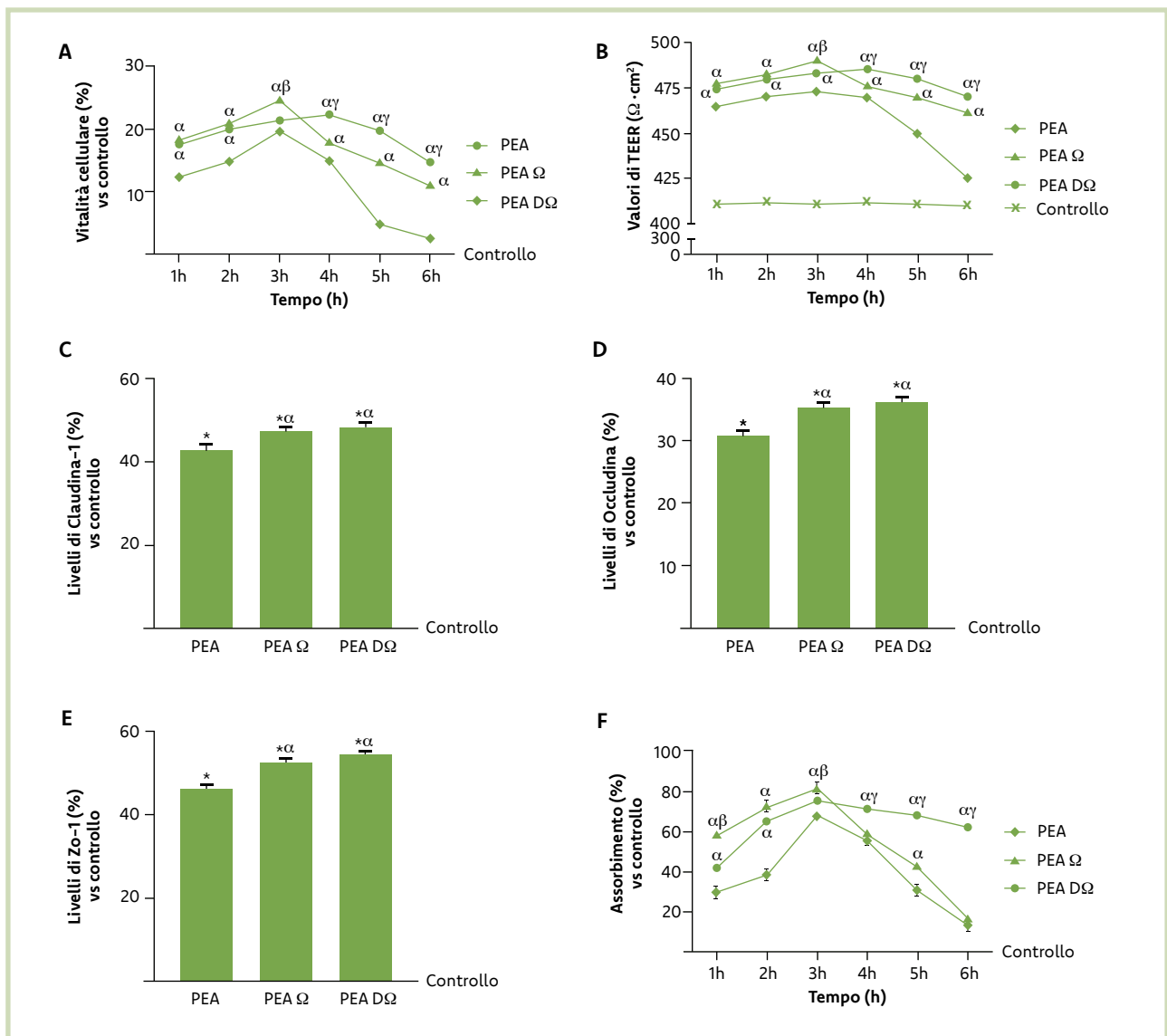


Figura 1 • Analisi della permeazione e dell'integrità in un modello in vitro di barriera intestinale. In (A), la vitalità cellulare misurata mediante il test MTT; in (B), i valori di TEER misurati mediante EVOM3; in (C), i livelli di claudina-1; in (D), i livelli di occludina; in (E), i livelli di Zo-1, tutti analizzati mediante ELISA Kit; e in (F), l'assorbimento delle tre preparazioni determinato mediante sonda fluorescente e calcolo della J_{max} . In (A), (B), e (F), $p < 0,05$ vs controllo; α $p < 0,05$ vs PEA; β $p < 0,05$ vs PEA DΩ; γ $p < 0,05$ vs PEA Ω. In (C-E), * $p < 0,05$ vs controllo; α $p < 0,05$ PEA.

Coerentemente, l'analisi delle proteine di giunzione stretta ha evidenziato un aumento significativo dei livelli di claudina-1, occludina e ZO-1 dopo 6 ore di trattamento con le formulazioni avanzate rispetto alla PEA non formulata, con incrementi medi compresi tra l'11% e il 18% ($p < 0,05$; **Figura 1C-E**). La cinetica di permeazione ha inoltre mostrato che entrambe le formulazioni tecnologiche hanno determinato un tasso di permeazione significativamente superiore rispetto alla PEA standard ($p < 0,05$; **Figura 1F**), suggerendo che l'impiego di sistemi lipidici strutturati possa favorire il passaggio intestinale

della molecola preservando al contempo l'integrità della barriera epiteliale.

Effetti delle differenti preparazioni di PEA nel modello tridimensionale di tessuto nervoso periferico (3D EngNT)

A seguito della valutazione del passaggio intestinale, il mezzo basolaterale è stato utilizzato per stimolare il modello tridimensionale di tessuto nervoso periferico (3D EngNT), al fine di analizzare l'impatto biologico

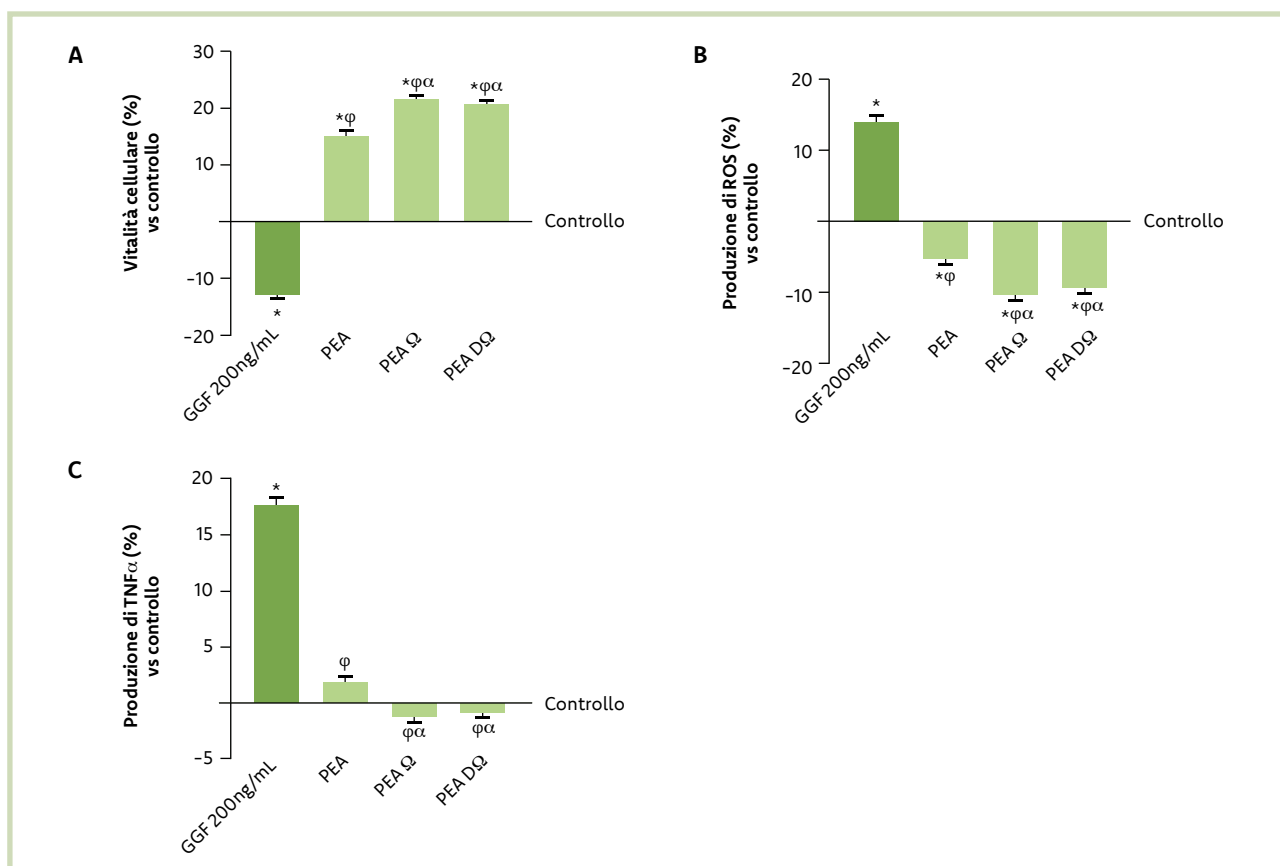


Figura 2 • Effetti delle tre differenti preparazioni di PEA sul modello 3D EngNT. In (A), vitalità cellulare misurata mediante MTT test; in (B), la produzione di ROS valutata mediante riduzione del citocromo C; e in (C), la produzione di TNF- α determinata mediante ELISA Kit. * $p < 0,05$ vs controllo; ϕ $p < 0,05$ vs GGF; α $p < 0,05$ PEA.

delle diverse preparazioni di PEA in condizioni di danno indotto.

L'esposizione al fattore di crescita gliale (GGF) ha determinato una significativa riduzione della vitalità cellulare rispetto al controllo ($p < 0,05$; **Figura 2A**). Il trattamento con PEA ha favorito un recupero della vitalità, mentre le formulazioni tecnologicamente avanzate hanno mostrato un effetto più pronunciato, con un incremento di circa il 40% rispetto alla PEA non formulata ($p < 0,05$). Parallelamente, il danno indotto ha comportato un aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno. Tutte le preparazioni di PEA hanno ridotto i livelli di ROS rispetto al GGF ($p < 0,05$; **Figura 2B**), con una diminuzione più evidente per PEA Ω e PEA D Ω , pari a circa il 45% rispetto alla PEA standard. Un andamento analogo è stato osservato per i livelli di TNF- α (**Figura 2C**), significativamente incrementati dal danno e ridotti dal trattamento con PEA, con una modulazione più marcata nelle formulazioni avanzate.

Modulazione dei marcatori di rimielinizzazione e del supporto neurotrofico

Nel modello tridimensionale di tessuto nervoso periferico, l'induzione del danno ha determinato una significativa riduzione dei livelli di MPZ rispetto al controllo ($p < 0,05$; **Figura 3A**), indicativa di un'alterazione della stabilità mielinica. Il trattamento con PEA ha favorito un recupero di questo marcatore, mentre le formulazioni tecnologicamente avanzate hanno mostrato un effetto più pronunciato, con incrementi superiori di circa il 25-30% rispetto alla PEA non formulata ($p < 0,05$). Un andamento analogo è stato osservato per i livelli del recettore p75 e di NRG1 (**Figura 3B,C**), entrambi coinvolti nei meccanismi di comunicazione neurone-cellula di Schwann e nei processi di plasticità neuronale. Le preparazioni funzionalizzate hanno evidenziato aumenti più marcati rispetto alla forma standard, suggerendo un potenziamento dei segnali rigenerativi in condizioni

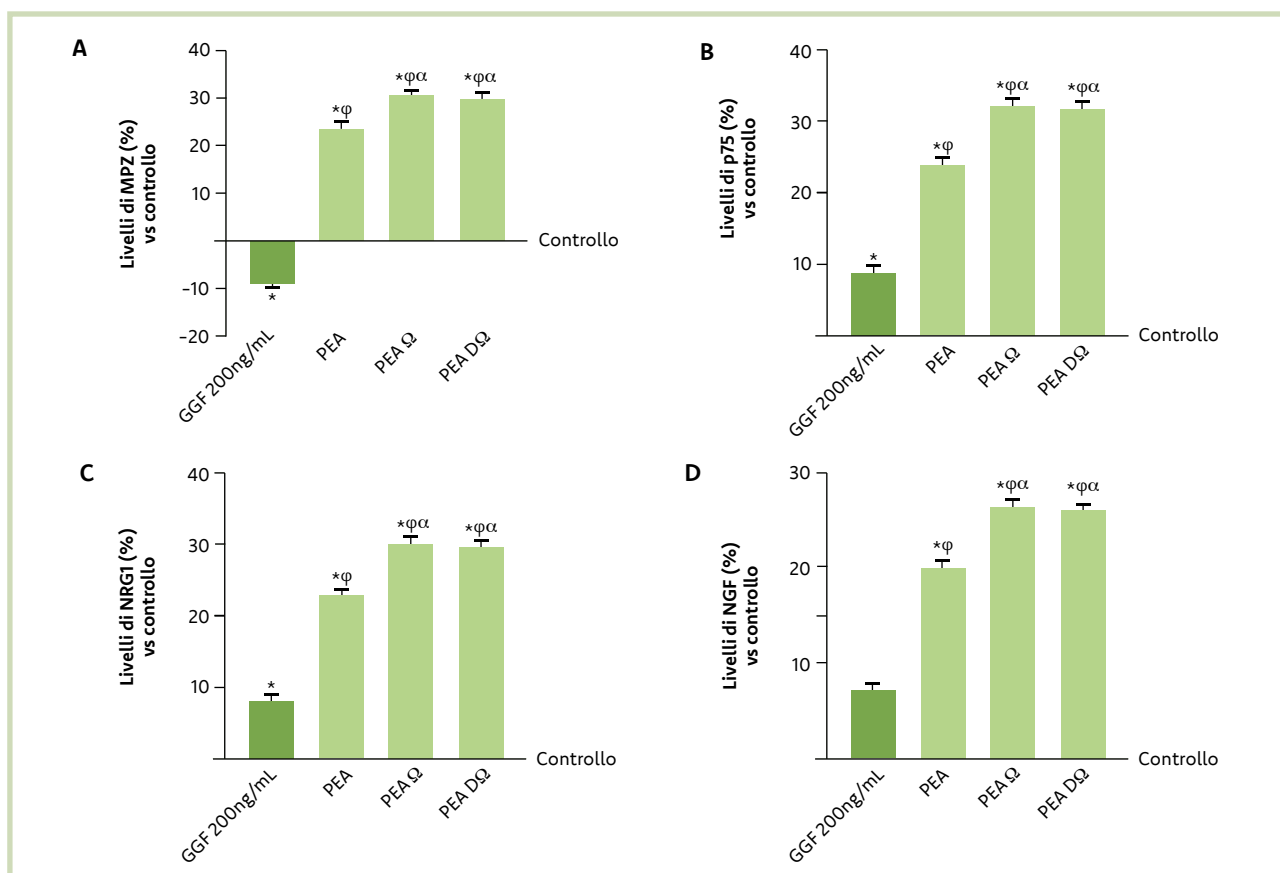


Figura 3 • Effetti delle tre differenti preparazioni di PEA sul modello tridimensionale di tessuto nervoso periferico (3D EngNT). In (A), livelli di MPZ (myelin protein zero); in (B), livelli del recettore p75 (NGFR); in (C), livelli di NRG1; e in (D), livelli di NGF, tutti determinati mediante ELISA kit. * $p < 0,05$ vs controllo; ϕ $p < 0,05$ vs GGF; α $p < 0,05$ vs PEA.

di danno periferico. Anche i livelli di NGF sono risultati significativamente aumentati in seguito al trattamento (Figura 3D), con un vantaggio ulteriore delle formulazioni avanzate rispetto alla PEA non formulata pari a circa il 30% ($p < 0,05$). Nel complesso, questi dati indicano che l'impiego di sistemi lipidici strutturati contribuisce a una modulazione più efficace dei meccanismi neurotrofici e dei processi associati alla stabilità e al ripristino della guaina mielinica.

Modulazione dei marcatori associati alla trasmissione nocicettiva

L'induzione del danno periferico ha determinato un aumento significativo dell'espressione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti NaV1.7 e NaV1.8 rispetto al controllo ($p < 0,05$; Figura 4A,B), in linea con una condizione di ipereccitabilità neuronale tipicamente associata al dolore neuropatico. Il trattamento con PEA ha determinato una riduzione di tali livelli, mentre le formulazioni

tecnologicamente avanzate hanno mostrato un effetto più pronunciato, con diminuzioni comprese tra il 40% e il 55% rispetto al danno indotto e superiori di oltre il 25% rispetto alla PEA non formulata ($p < 0,05$).

Parallelamente, l'analisi dei livelli di GABA ha evidenziato una riduzione di circa il 20% in seguito al danno periferico ($p < 0,05$; Figura 4C), indicativa di uno squilibrio tra segnali eccitatori e inibitori.

Il trattamento con PEA ha parzialmente attenuato tale diminuzione, mentre le formulazioni avanzate hanno favorito un recupero più marcato dei livelli di GABA, con incrementi prossimi al 60% rispetto alla PEA standard ($p < 0,05$).

Nel complesso, questi risultati suggeriscono che l'impiego di sistemi lipidici strutturati non solo amplifica l'effetto neuroprotettivo intrinseco della PEA, ma contribuisce anche a un riequilibrio più efficace dei meccanismi neurochimici alla base dell'eccitabilità neuronale periferica.

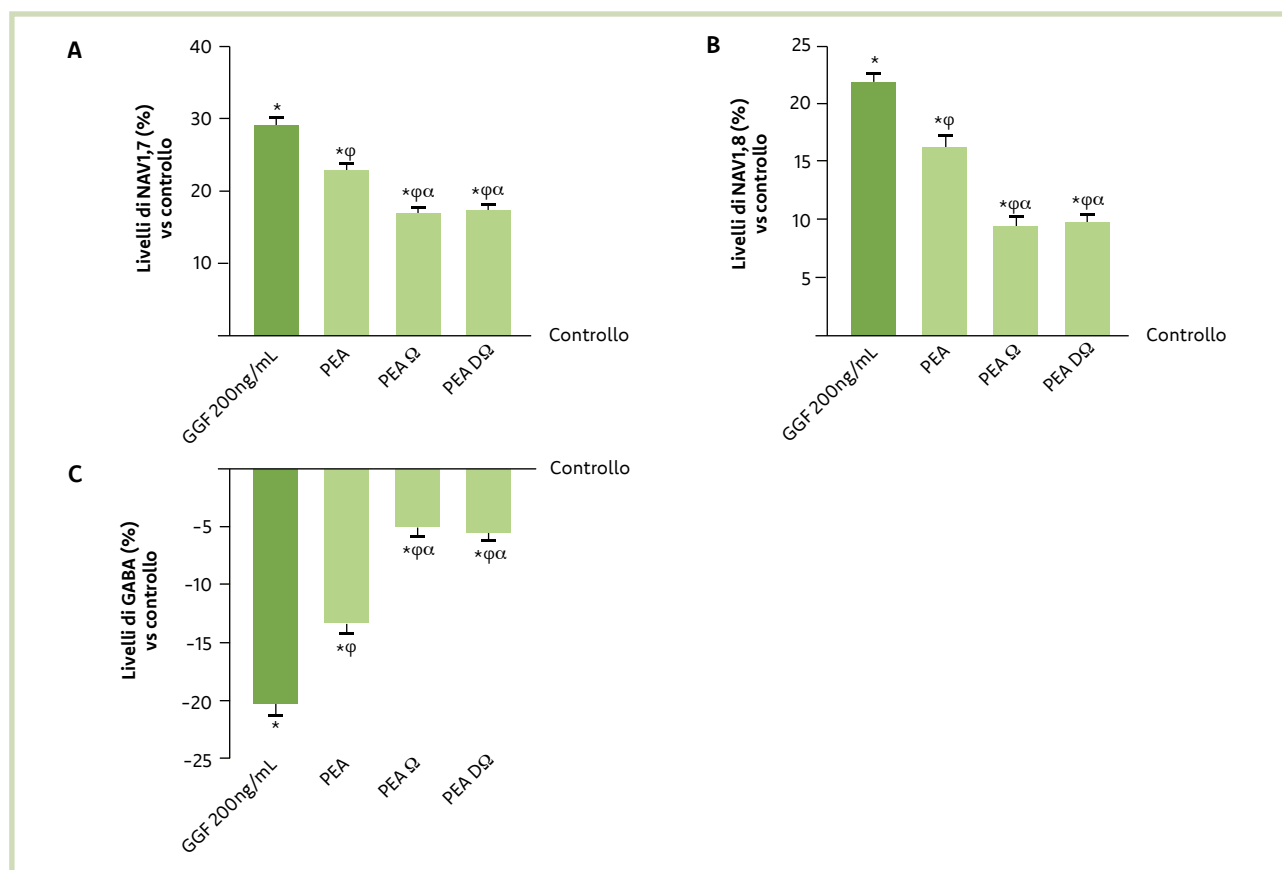


Figura 4 • Effetti delle tre differenti preparazioni di PEA sul modello 3D EngNT. In (A), livelli di NaV1.7 misurati mediante ELISA Kit; in (B), livelli di NaV1.8 misurati mediante ELISA Kit; e in (C), livelli di GABA misurati mediante ELISA Kit. * $p < 0,05$ vs controllo; ϕ $p < 0,05$ vs GGF; α $p < 0,05$ PEA.

Discussione

Il danno del sistema nervoso periferico è una condizione multifattoriale, caratterizzata da processi infiammatori persistenti, alterazioni della mielinizzazione e squilibri dei segnali neurotrofici, elementi che contribuiscono allo sviluppo di disfunzioni sensoriali e di dolore neuropatico cronico. In questo contesto, la PEA è ampiamente studiata per le sue proprietà antinfiammatorie, analgesiche e neuroprotettive, attribuite principalmente all'attivazione del recettore PPAR- α , alla modulazione delle cellule gliali e alla regolazione della risposta mastocitaria. Tuttavia, uno dei principali limiti applicativi della molecola risiede nella sua biodisponibilità orale, spesso ridotta dalla scarsa solubilità e dal rapido metabolismo presistemico.

I risultati ottenuti evidenziano che la modalità di formulazione è un elemento determinante nel modulare l'efficacia biologica della PEA. Le formulazioni lipidiche

strutturate hanno mostrato una maggiore capacità di migliorare la permeazione intestinale e di preservare l'integrità della barriera epiteliale rispetto alla forma non formulata. Tale aspetto appare particolarmente rilevante poiché suggerisce che l'ottimizzazione dei processi di veicolazione possa influenzare non solo la quantità di molecola disponibile, ma anche la qualità della risposta biologica osservata a valle.

Nel modello tridimensionale di tessuto nervoso periferico, le formulazioni avanzate hanno evidenziato un impatto più marcato sui parametri di vitalità cellulare, sulla riduzione dello stress ossidativo e sulla modulazione dei mediatori infiammatori, suggerendo un miglioramento complessivo del microambiente cellulare. In particolare, l'aumento dei livelli di MPZ osservato in seguito al trattamento indica un possibile effetto favorevole sulla stabilità mielinica, mentre la modulazione di p75 e NRG1 supporta l'ipotesi di un rafforzamento dei segnali di comunicazione tra neuroni e cellule di

Schwann, fondamentali per i processi di rimielinizzazione e di plasticità neuronale.

L'incremento dei livelli di NGF osservato nelle formulazioni tecnologicamente avanzate suggerisce inoltre un potenziale coinvolgimento nei meccanismi di supporto neurotrofico, coerentemente con il ruolo riconosciuto di questa neurotrofina nel mantenimento della sopravvivenza neuronale e nella risposta al danno periferico. È plausibile che tali effetti non derivino da un'azione diretta della PEA sui neuroni, quanto piuttosto da una modulazione indiretta dell'ambiente infiammatorio e redox che favorisce condizioni più idonee ai processi rigenerativi.

Un ulteriore elemento di interesse riguarda la modulazione dei marcatori dell'eccitabilità neuronale.

La riduzione dell'espressione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti e il parallelo recupero dei livelli di GABA suggeriscono un possibile riequilibrio tra segnali eccitatori e inibitori nel tessuto nervoso periferico.

Anche in questo caso, la letteratura indica che tali effetti siano verosimilmente mediati da un'azione indiretta sui meccanismi neuro-gliali, anziché da un'interazione farmacologica diretta con i canali ionici, rafforzando l'ipotesi di una modulazione sistemica del microambiente neuronale.

Nel complesso, i dati ottenuti confermano che la PEA possiede un'attività biologica intrinseca significativa, ma evidenziano al contempo che l'organizzazione lipidica della formulazione emerge come determinante chiave della risposta biologica osservata in vitro sui parametri cellulari, infiammatori e neurotrofici analizzati. Tali osservazioni sottolineano l'importanza dell'innovazione formulativa per determinare l'efficacia funzionale della molecola, suggerendo che il miglioramento della biodisponibilità costituisca un fattore chiave per ottimizzarne il potenziale biologico.

È tuttavia opportuno considerare che i risultati derivano da modelli in vitro controllati, che, pur offrendo un elevato livello di riproducibilità e precisione analitica, non consentono una diretta traslazione clinica. Saranno pertanto necessari ulteriori studi in vivo e approfondimenti clinici successivi per confermare la rilevanza fisiologica di questi effetti e chiarire in modo più dettagliato i meccanismi molecolari coinvolti.

Conclusioni

I risultati ottenuti evidenziano che l'efficacia biologica della PEA è strettamente influenzata dalla modalità di formulazione. L'uso di sistemi lipidici strutturati ha dimostrato di migliorare la permeazione intestinale e di potenziare la risposta biologica osservata in vitro, riguardante i parametri cellulari, infiammatori e neurotrofici in modelli di barriera intestinale e tessuto nervoso periferico. In particolare, le formulazioni tecnologicamente avanzate hanno evidenziato una maggiore capacità di modulare i meccanismi associati alla stabilità mielinica, al supporto neurotrofico e al riequilibrio dei segnali neurochimici coinvolti nell'eccitabilità neuronale, suggerendo che l'ottimizzazione della biodisponibilità possa rappresentare un elemento chiave nel determinare la risposta biologica della molecola.

Tali evidenze indicano che l'innovazione formulativa non si limita a migliorare i parametri di assorbimento, ma può contribuire in modo significativo alla modulazione dell'ambiente cellulare e molecolare associato ai processi di danno periferico. Tuttavia, trattandosi di risultati ottenuti in modelli in vitro, saranno necessari ulteriori studi in vivo e successive valutazioni cliniche per confermarne la rilevanza fisiologica e applicativa.

Bibliografia

1. Wang X, Chen H, Luo Z et al. Preparation of starch nanoparticles in water-in-oil microemulsion system and their drug delivery properties. *Carbohydr Polym.* 2016;138:192-200.
2. Chauhan M. Bilosome: a bile salt-based novel carrier system gaining interest in pharmaceutical research. *J Drug Deliv Ther.* 2017;7(4):74-80.
3. Yao Y, Yang Z, Yin B et al. Effects of dietary fat type and emulsification on carotenoid absorption: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2023;117(5):1017-1025.
4. Bolhassani A. Lipid-based delivery systems in development of genetic and subunit vaccines. *Mol Biotechnol.* 2023;65(5):669-698.
5. Italy patent IT201700036744A1. Filed Oct 4, 2018.
6. WO/2025/172912. International patent application filed Feb 14, 2025.
7. Peritore AF, Siracusa R, Crupi R et al. Therapeutic efficacy of palmitoylethanolamide and its new formulations in synergy with different antioxidant molecules present in diets. *Nutrients.* 2019;11(9):2175.

8. Petrosino S, Di Marzo V. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. *Br J Pharmacol.* 2017;174(11):1349–1365.
9. Mulè S, Rosso G, Botta M et al. Design of mixed medicinal plants, rich in polyphenols, vitamins B, and palmitoylethanolamide-based supplement to help reduce nerve pain: a preclinical study. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):4790.
10. Nobili S, Micheli L, Lucarini E et al. Ultramicrosized N-palmitoylethanolamine associated with analgesics: effects against persistent pain. *Pharmacol Ther.* 2024;258:108649.
11. Beggiano S, Borelli AC, Ferraro L et al. Palmitoylethanolamide blunts amyloid- β 42-induced astrocyte activation and improves neuronal survival in primary mouse cortical astrocyte-neuron co-cultures. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(1):389–399.
12. Barakat A, Kramer J, de Souza Cristiane C et al. In vitro–in vivo correlation: shades on some non-conventional dosage forms. *Dissolution Technol.* 2015;22(2):19–23.
13. Park SE, Ahn J, Jeong HE et al. A three-dimensional in vitro model of the peripheral nervous system. *NPG Asia Mater.* 2021;13(1):2.
14. Ding X, Hu X, Chen Y et al. Differentiated Caco-2 cell models in food-intestine interaction study: current applications and future trends. *Trends Food Sci Technol.* 2021;107:455–465.
15. Uberti F, Morsanuto V, Ruga S et al. Study of magnesium formulations on intestinal cells to influence myometrium cell relaxation. *Nutrients.* 2020;12(2):573.
16. Muscella A, Vetrugno C, Cossa LG et al. TGF- β 1 activates RSC96 Schwann cells migration and invasion through MMP-2 and MMP-9 activities. *J Neurochem.* 2020;153(4):525–538.
17. Chua P, Lim WK. Optimisation of a PC12 cell-based in vitro stroke model for screening neuroprotective agents. *Sci Rep.* 2021;11(1):8096.
18. Galla R, Grisenti P, Farghali M et al. Ovotransferrin supplementation improves the iron absorption: an in vitro gastro-intestinal model. *Biomedicines.* 2021;9(11):1543.
19. Galla R, Mulè S, Ferrari S et al. Palmitoylethanolamide as a supplement: the importance of dose-dependent effects for improving nervous tissue health in an in vitro model. *Int J Mol Sci.* 2024;25(16):9079.
20. Uberti F, Trotta F, Pagliaro P et al. Developing new cyclodextrin-based nanospheres complexes to improve vitamin D absorption in an in vitro study. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5322.
21. Hubatsch I, Ragnarsson EG, Artursson P. Determination of drug permeability and prediction of drug absorption in Caco-2 monolayers. *Nat Protoc.* 2007;2(9):2111–2119.
22. Morsanuto V, Galla R, Molinari C et al. A new palmitoylethanolamide form combined with antioxidant molecules to improve its effectiveness on neuronal aging. *Brain Sci.* 2020;10(7):457.
23. Ferrari S, Galla R, Mulè S et al. Analysis of the beneficial effects of probiotics on the gut–prostate axis using prostatic co-culture model. *Foods.* 2024;13(22):3647.
24. Ruga S, Galla R, Ferrari S et al. Novel approach to the treatment of neuropathic pain using a combination with palmitoylethanolamide and *Equisetum arvense* L. in an in vitro study. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5503.
25. Muangsanit P, Day A, Dimiou S et al. Rapidly formed stable and aligned dense collagen gels seeded with Schwann cells support peripheral nerve regeneration. *J Neural Eng.* 2020;17(4):046036.
26. Muscella A, Vetrugno C, Cossa LG et al. TGF- β 1 activates RSC96 Schwann cells migration and invasion through MMP-2 and MMP-9 activities. *J Neurochem.* 2020;153(4):525–538.
27. Tomellini E, Lagadec C, Polakowska R et al. Role of p75 neurotrophin receptor in stem cell biology: more than just a marker. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(13):2467–2481.
28. Endo T, Kadoya K, Kawamura D et al. Evidence for cell-contact factor involvement in neurite outgrowth of dorsal root ganglion neurons stimulated by Schwann cells. *Exp Physiol.* 2019;104(10):1447–1454.
29. Kapellos TS, Taylor L, Feuerborn A et al. Cannabinoid receptor 2 deficiency exacerbates inflammation and neutrophil recruitment. *FASEB J.* 2019;33(5):6154–6166.
30. Mulè S, Parini F, Galla R et al. Neuroinflammation-modulating properties combining glutathione, n-acetylcysteine, and uridine monophosphate in a formulation supplement: an in vitro study. *Brain Sci.* 2025;15(12):1340.
31. Pashkova N, Peterson TA, Ptak CP et al. Disrupting the transmembrane domain interface between PMP22 and MPZ causes peripheral neuropathy. *iScience.* 2024;27(11):111162.
32. Gambarotta G, Fregnan F, Gnani S et al. Neuregulin 1 role in Schwann cell regulation and potential applications to promote peripheral nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol.* 2013;108:223–256.
33. Ding Y, Zhang Y, Zhang L. The role of the neuregulin 1–ErbB4 signaling pathway in neurological disorders. *J Physiol Pharmacol.* 2024;75(6).
34. Barker PA, Mantyh P, Arendt-Nielsen L et al. Nerve growth factor signaling and its contribution to pain. *J Pain Res.* 2020;13:1223–1241.
35. Liu S, Bonalume V, Gao Q et al. Pre-synaptic GABAA in NaV1.8+ primary afferents is required for the development of punctate but not dynamic mechanical allodynia following CFA inflammation. *Cells.* 2022;11(15):2390.

AUTORI

S. Scaglione, E. Palamà,

N. Ozimo, M. Aiello

React4life (Genova)

✉ s.scaglione@react4life.com

MIVO[®]: l'organ-on-chip che riproduce la fisiologia umana in laboratorio

Nuovi modelli fisiologicamente rilevanti per la ricerca nutraceutica e cosmetica

ABSTRACT

MIVO[®]: the organ-on-chip that replicates the human physiology in the laboratory

Physiologically relevant models for nutraceutical and cosmetic research

The limited predictive power of traditional preclinical models is a major cause of failure in the development of bioactive compounds. Organ-on-chip technologies provide an effective solution by reproducing key aspects of human physiology in dynamic and controlled in vitro systems.

MIVO[®] (Multi In Vitro Organ) is an Italian-developed organ-on-chip platform that enables the culture of three-dimensional human tissues in interconnected compartments, allowing integrated evaluation of absorption, metabolism, bioavailability and biological effects of nutraceutical ingredients. The system makes it possible to investigate intestinal barrier crossing, metabolic transformation and functional responses in target tissues such as skin, liver and mucosae.

By integrating microbiota and enabling multi-tissue configurations, MIVO[®] supports the study of mechanisms of action and systemic effects, including those underlying the “beauty from within” concept. Applications in skin, vaginal and nutricosmetic models demonstrate physiological relevance that is unparalleled compared with conventional static systems.

Overall, MIVO[®] represents a paradigm shift in nutraceutical research, enabling a transition from empirical testing to mechanistic and physiologically relevant models, and supporting the development of safer, more effective and scientifically substantiated products.

RIASSUNTO

Il limitato valore predittivo dei modelli preclinici tradizionali rappresenta una delle principali cause di fallimento nello sviluppo di molecole bioattive. Le tecnologie organ-on-chip offrono una risposta concreta a questa criticità, consentendo di riprodurre in vitro funzioni chiave della fisiologia umana in condizioni dinamiche e controllate.

MIVO[®] (Multi In Vitro Organ) è una piattaforma organ-on-chip sviluppata in Italia che permette la coltura di tessuti umani tridimensionali in compartimenti interconnessi, rendendo possibile lo

PAROLE CHIAVE

Nutraceuticals
Bioavailability
Intestinal barrier
Metabolism
Microbiota
Multi-tissue models
Beauty from within

studio integrato di assorbimento, metabolismo, biodisponibilità ed effetti biologici di ingredienti nutraceutici. Il sistema consente di valutare il passaggio attraverso la barriera intestinale, la trasformazione metabolica e l'azione su tessuti bersaglio come pelle, fegato e mucose.

Grazie alla possibilità di integrare il microbiota e di realizzare modelli multitestito, MIVO® supporta l'analisi dei meccanismi d'azione e degli effetti sistemici, inclusi quelli alla base del paradigma beauty from within. Le applicazioni nel campo cutaneo, vaginale e nutricosmetico mostrano una rilevanza fisiologica incomparabile rispetto ai sistemi statici tradizionali.

Nel complesso, MIVO® rappresenta un cambio di paradigma per la ricerca nutraceutica, favorendo lo sviluppo di prodotti più efficaci, sicuri e scientificamente fondati.

Introduzione

Ogni anno una quota rilevante di molecole biologicamente attive che mostrano risultati promettenti in laboratorio non supera la sperimentazione clinica. Questo elevato tasso di fallimento è in larga misura attribuibile ai limiti predittivi dei modelli sperimentali tradizionali, incapaci di riprodurre in modo esaustivo la complessità della fisiologia umana (1,2).

Storicamente, la valutazione preclinica si è basata prevalentemente su colture cellulari bidimensionali (in piastre di Petri) e su modelli animali (3). Sebbene tali approcci forniscano informazioni preliminari utili per l'identificazione di target molecolari, la comprensione del meccanismo d'azione e l'ottimizzazione chimico-farmacologica delle molecole, essi restano fortemente riduzionistici e spesso poco predittivi quando si passa dall'esperimento in laboratorio al paziente/partecipante alla fase clinica (4). In particolare, le colture cellulari convenzionali consentono di indagare effetti cellulari e interazioni molecolari dirette, ma falliscono nel catturare aspetti chiave quali l'architettura tissutale, l'eterogeneità cellulare, i gradienti fisico-chimici, l'interazione tra differenti popolazioni cellulari e la complessità a livello di organo. Inoltre, molti meccanismi d'azione di interesse farmacologico e nutraceutico emergono solo a livello sistemico, attraverso interazioni dinamiche tra più organi, metabolismo, segnali endocrini e risposta immunitaria, elementi che non possono essere adeguatamente modellati in sistemi in vitro isolati (5).

Di conseguenza, molecole che mostrano un profilo di efficacia apparentemente favorevole in vitro, possono poi rivelarsi inefficaci o tossiche in ambito clinico; viceversa è possibile che vengano escluse molecole idonee, che falliscono le semplicistiche prove in vitro (6).

Queste discrepanze non riflettono necessariamente un errore nella selezione del target o della molecola, quanto piuttosto l'incapacità dei modelli preclinici tradizionali di rappresentare la fisiologia umana nella sua complessità. Proprio da questa consapevolezza nasce, negli anni '90, l'intuizione di Donald Ingber, un giovane ingegnere del MIT. L'idea era semplice, quanto ambiziosa: ricreare in laboratorio sistemi biologici in grado di simulare organi umani funzionali, per ridurre l'elevato tasso di fallimento clinico, oggi stimato intorno al 90% per molte classi di molecole, e colmare così il divario tra modelli sperimentali e realtà clinica. Da questa visione prende forma il concetto di organ-on-chip (7,8).

Gli organ-on-chip più avanzati sono dispositivi fluidici che ospitano cellule o tessuti umani in un ambiente dinamico e controllato, in grado di simulare la perfusione, le barriere biologiche e le interazioni cellula-cellula tipiche dell'organismo umano.

Questi sistemi, nati per rispondere alle esigenze della ricerca farmacologica, stanno emergendo come strumenti essenziali anche per il settore nutraceutico, dove la comprensione di assorbimento, biodisponibilità ed efficacia reale degli ingredienti è cruciale per lo sviluppo di prodotti solidamente supportati da evidenze scientifiche (9).

MIVO®: l'eccellenza italiana al servizio della nutraceutica

In un settore in cui la capacità di dimostrare l'effettivo assorbimento e la trasformazione metabolica di un ingrediente può determinare il successo o l'insuccesso di un prodotto, l'Italia si distingue a livello internazionale grazie a innovazioni come la piattaforma MIVO® (Multi In vitro Organ). Dopo decenni di ricerca in campo bioingegneristico presso il Consiglio Nazionale delle Ricerche, il team fondatore dell'azienda italiana React4life ha brevettato in tutto il mondo e sviluppato la tecnologia MIVO® che è normalmente adottata in tutto il mondo, sia da Big Pharma sia dalla Nutraceutical Industry, con un'ampiezza geografica che spazia dalla California al Giappone. La caratteristica distintiva di React4life è la scientificità metodologica, che porta l'azienda a pubblicare su riviste peer-reviewed ad alto impatto ogni singolo claim ed applicazione sviluppata.

Nel settore nutraceutico, MIVO® nasce per fornire una risposta di cruciale importanza: valutare prima ancora della pratica clinica se un ingrediente viene assorbito, metabolizzato e raggiunge i tessuti bersaglio nella forma biologicamente attiva.

In termini pratici, MIVO® consente di affrontare in modo sperimentale interrogativi centrali nello sviluppo nutraceutico, per i quali spesso sono disponibili solo dati indiretti o modelli semplificati: *l'ingrediente attraversa effettivamente la barriera intestinale? Qual è la sua reale biodisponibilità? In quale forma raggiunge il compartimento sistemico? Viene metabolizzato in composti attivi o inattivi? La formulazione migliora o penalizza l'assorbimento? Quali sono i principali meccanismi d'azione?* (Tabella 1). La capacità di prevedere il comportamento biologico reale dei principi attivi si traduce in vantaggi applicativi immediati: ottimizzazione della selezione degli ingredienti e delle formulazioni, riduzione del rischio di claim deboli o difficilmente sostenibili e costruzione di dossier scientifici più solidi, con conseguente accelerazione dei tempi di sviluppo di prodotti efficaci.

Un ulteriore elemento distintivo del MIVO® è la sua versatilità applicativa. La piattaforma è compatibile con

modelli di tessuto umano tridimensionale di dimensioni clinicamente rilevanti (Figura 1), e consente studi combinati di assorbimento, metabolismo ed efficacia sia a livello locale sia sistemico. Questa caratteristica unica nel panorama degli organ-on-chip rende la tecnologia particolarmente adatta allo studio di ingredienti complessi tipici del settore nutraceutico, quali estratti botanici, polifenoli, peptidi bioattivi, vitamine e probiotici, il cui comportamento biologico non può essere adeguatamente descritto da test statici convenzionali.

In questo senso, MIVO® rappresenta un cambio di paradigma per il settore degli integratori: non più modelli progettati per "dimostrare un effetto", ma sistemi sperimentali concepiti per comprendere e quantificare in modo fisiologicamente rilevante il destino di una molecola nell'organismo umano prima della sua immissione sul mercato. Si tratta di un passaggio culturale, oltre che tecnologico, che consente di ridurre l'approccio empirico nello sviluppo dei prodotti e di avvicinare progressivamente il comparto nutraceutico a standard scientifici comparabili a quelli della ricerca farmacologica.

Modelli organ-on-chip disponibili: dalla barriera intestinale (gut-on-chip) alla pelle (skin-on-chip)

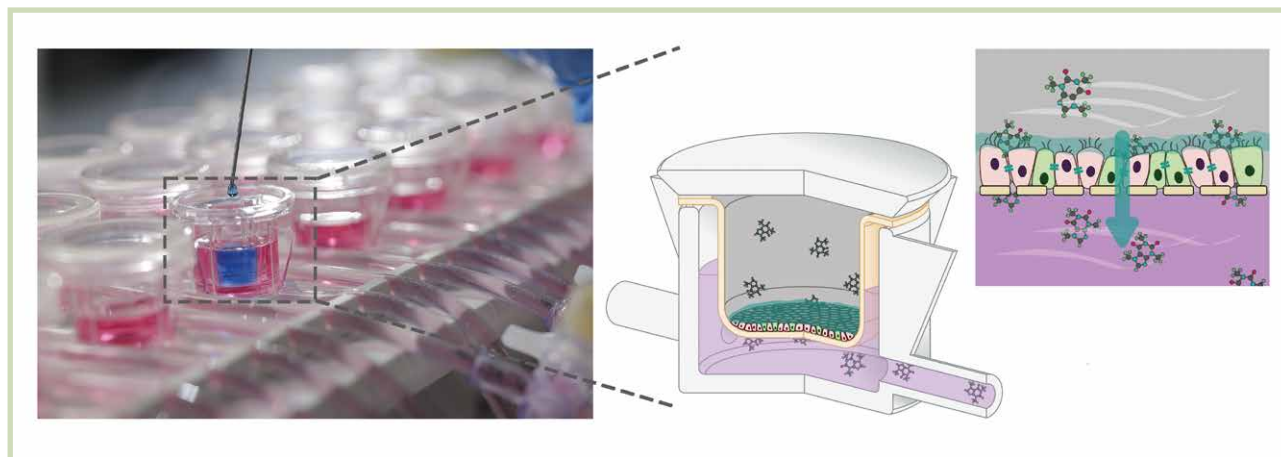
MIVO® gut-on-chip per la farmacologia e la nutraceutica

Nel settore farmacologico e nutraceutico, una delle principali sfide consiste nel prevedere in modo affidabile il comportamento di un ingrediente bioattivo una volta introdotto nell'organismo umano. Ridotta biodisponibilità, metabolismo di primo passaggio (*first-pass metabolism*) e degradazione intestinale contribuiscono frequentemente alla discrepanza tra l'attività osservata in vitro e l'efficacia reale in vivo.

In questo contesto, la piattaforma MIVO® gut-on-chip affronta tali criticità integrando tessuti intestinali tridimensionali (3D) con un flusso dinamico controllato, favorendo la corretta polarizzazione cellulare, la formazione e il mantenimento delle *tight junctions* (giunzioni serrate) e una stabilità funzionale prolungata rispetto ai

Tabella 1 • Dalla biodisponibilità all'efficacia: funzionalità sperimentali della piattaforma MIVO®

Quesito sperimentale	Come MIVO® lo supporta	Impatto pratico
Biodisponibilità e assorbimento L'ingrediente passa la barriera intestinale? In che quantità e forma chimica?	MIVO® gut-on-chip riproduce la barriera intestinale, comprendente sia cellule epiteliali, sia cellule secernenti muco. Un doppio flusso ricrea la peristalsi intestinale e il flusso circolatorio sottostante il tessuto. Questa complessità biologica consente di distinguere trasporto paracellulare, transcellulare e mediato da trasportatori attivi (10,11)	Dati quantitativi della frazione biodisponibile; confronto tra diverse formulazioni o ingredienti; comparativa con reference compounds già sul mercato; supporto alla selezione dei dosaggi
Efficacia biologica su tessuti target Il composto raggiunge il tessuto bersaglio? Ha un effetto biologico?	MIVO® consente di collegare fluidicamente il compartimento intestinale, dove avviene il passaggio dell'ingrediente somministrato per via orale, con i tessuti bersaglio (es. pelle, cervello, vagina, fegato), permettendo di valutare l'effetto biologico solo dopo assorbimento e metabolismo, in condizioni dinamiche controllate (12)	Valutazione dell'efficacia su tessuti umani in condizioni fisiologicamente rilevanti; riduzione del rischio di risultati falsamente positivi ottenuti con trattamenti diretti in vitro
Meccanismo d'azione Quali vie biologiche vengono modulate? L'effetto è diretto o mediato da metaboliti?	MIVO permette di analizzare biomarcatori molecolari e funzionali nel tessuto target, permettendo di misurare e quantificare il reale effetto dell'ingrediente (es. riduzione dell'infiammazione, aumento del livello di idratazione a livello cutaneo), distinguendo l'attività del composto nativo da quella dei suoi metaboliti	Identificazione del reale meccanismo d'azione; supporto ai claim scientifici; possibilità di individuare nuove applicazioni (repurposing) della molecola
Interazioni con microbiota: Il composto viene trasformato dal microbiota? Modula la composizione microbica? I metaboliti microbici sono biologicamente attivi?	La presenza di un doppio flusso nel MIVO® gut-on-chip consente una co-coltura controllata tra epitelio intestinale e popolazioni microbiche, mantenendo un equilibrio fisiologico non ottenibile in colture statiche. È possibile monitorare sia la risposta del tessuto sia le modifiche del microbiota	Predizione degli effetti sistemici mediati dal microbiota; valutazione funzionale di probiotici, prebiotici ed estratti botanici; supporto allo sviluppo di prodotti "microbiota-oriented"
Sicurezza e tollerabilità: Il composto induce effetti avversi sui tessuti? A quali concentrazioni e dopo quanto tempo compaiono segnali di tossicità?	Il sistema MIVO® consente di mantenere nel tempo la vitalità e la funzionalità di modelli tridimensionali di tessuto umano grazie a un ambiente dinamico controllato, permettendo non solo la valutazione acuta, ma anche lo studio cronico di esposizioni ripetute e prolungate. Ciò rende possibile monitorare in modo fisiologicamente rilevante parametri quali integrità di barriera, risposta infiammatoria e vitalità cellulare	Riduzione del rischio di sviluppare prodotti con profili di sicurezza inadeguati; supporto alla definizione di dosaggi sicuri

**Figura 1 • Schema della piattaforma MIVO® (Multi In vitro Organ), sistema organ-on-chip modulare che consente la coltura di modelli tridimensionali di tessuto umano in compartimenti interconnessi, permettendo lo studio integrato di assorbimento, metabolismo e distribuzione sistemica di composti bioattivi in condizioni dinamiche controllate.**

modelli statici convenzionali. Il microambiente dinamico generato dal sistema MIVO® si traduce in una architettura epiteliale più fisiologicamente rilevante, con uno sviluppo più robusto del *brush border* e proprietà di permeabilità che riflettono in modo più accurato il tessuto intestinale nativo (Figura 2) (10).

Evidenze scientifiche: discriminare diverse vie di assorbimento

La rilevanza funzionale del modello è dimostrata dalla capacità di distinguere tra le principali vie di assorbimento intestinale, paracellulare e transcellulare, come evidenziato dal test lattulosio/mannitolo, ampiamente utilizzato in ambito clinico per la valutazione dell'integrità della barriera epiteliale. In questo test, il mannitolo rappresenta un marcatore di trasporto prevalentemente transcellulare, mentre il lattulosio permea principalmente attraverso la via paracellulare, risultando sensibile alle alterazioni delle *tight junctions*. In condizioni dinamiche, il rapporto lattulosio/mannitolo risulta allineato ai valori osservati in soggetti umani sani, a conferma della predittività fisiologica del sistema nel riprodurre un equilibrio funzionale tra le due vie di trasporto. La piattaforma consente inoltre di modellizzare in modo sensibile condizioni di disfunzione della barriera e i relativi processi di recupero. In seguito a un danno indotto alle *tight junctions*, l'aumento selettivo della permeabilità paracellulare è chiaramente rilevabile attraverso la variazione del rapporto lattulosio/mannitolo. In questo contesto, solo i tessuti mantenuti in condizioni di flusso dinamico sono in grado di ripristinare una permeabilità fisiologica, mentre i modelli statici mostrano un recupero limitato o assente. Questo risultato evidenzia il ruolo cruciale della fluidodinamica nel supportare i meccanismi di riparazione epiteliale, difficilmente riproducibili in sistemi in vitro tradizionali (11).

Evidenze scientifiche: il MIVO® accelera la maturazione intestinale

Il modello più complesso di MIVO® *gut-on-chip* è rappresentato dalla configurazione a doppio flusso, che integra la perfusione del compartimento basolaterale e di quello apicale, simulando rispettivamente la circolazione

vascolare e il lume intestinale. Questa architettura consente di riprodurre in modo più fedele sia la morfologia sia il comportamento funzionale della barriera intestinale. La co-coltura di due linee cellulari intestinali umane, CaCo-2 (enterociti-simili) e HT-29 (mucipare), consente di ottenere uno strato epiteliale maturo in tempi significativamente ridotti rispetto ai modelli statici, con parametri strutturali e funzionali coerenti con la fisiologia umana. La maturità epiteliale è stata validata mediante resistenza elettrica transepiteliale (TEER), espressione organizzata di proteine delle *tight junctions* come Zonula Occludens-1 e presenza di uno strato mucoso continuo evidenziato con Alcian Blue. Un risultato particolarmente rilevante riguarda l'accelerazione dei processi di maturazione epiteliale indotta dalla coltura dinamica. Nel sistema MIVO® *gut-on-chip* a doppio flusso, si ottiene uno strato intestinale completamente differenziato in circa 7-10 giorni, un tempo significativamente ridotto rispetto ai ~21 giorni tipicamente richiesti nei modelli statici convenzionali (10). Questi dati indicano che il flusso dinamico non solo supporta la vitalità cellulare, ma guida attivamente la differenziazione e l'organizzazione funzionale del tessuto, esattamente come accade in vivo. Grazie all'elevato realismo fisiologico della barriera intestinale ricreata, il sistema MIVO® *gut-on-chip* rappresenta uno strumento particolarmente efficace per studiare la biodisponibilità di composti nutraceutici e ingredienti funzionali. Questo include polifenoli, peptidi bioattivi, vitamine ed estratti botanici complessi, il cui assorbimento nell'intestino umano può essere influenzato da metabolismo locale, degradazione enzimatica e interazioni con la mucosa.

MIVO®: capire il microbiota per migliorare l'efficacia dei nutraceutici

La piattaforma MIVO® *gut-on-chip*, è l'unico sistema presente sul mercato che, grazie al suo sistema a doppio flusso, permette di integrare popolazioni microbiche nel compartimento apicale, simulando un microbiota funzionale e stabile. In presenza di un flusso apicale continuo, i microrganismi possono aderire all'epitelio, proliferare e metabolizzare i substrati senza compromettere la vitalità o la funzionalità dell'epitelio sottostante.

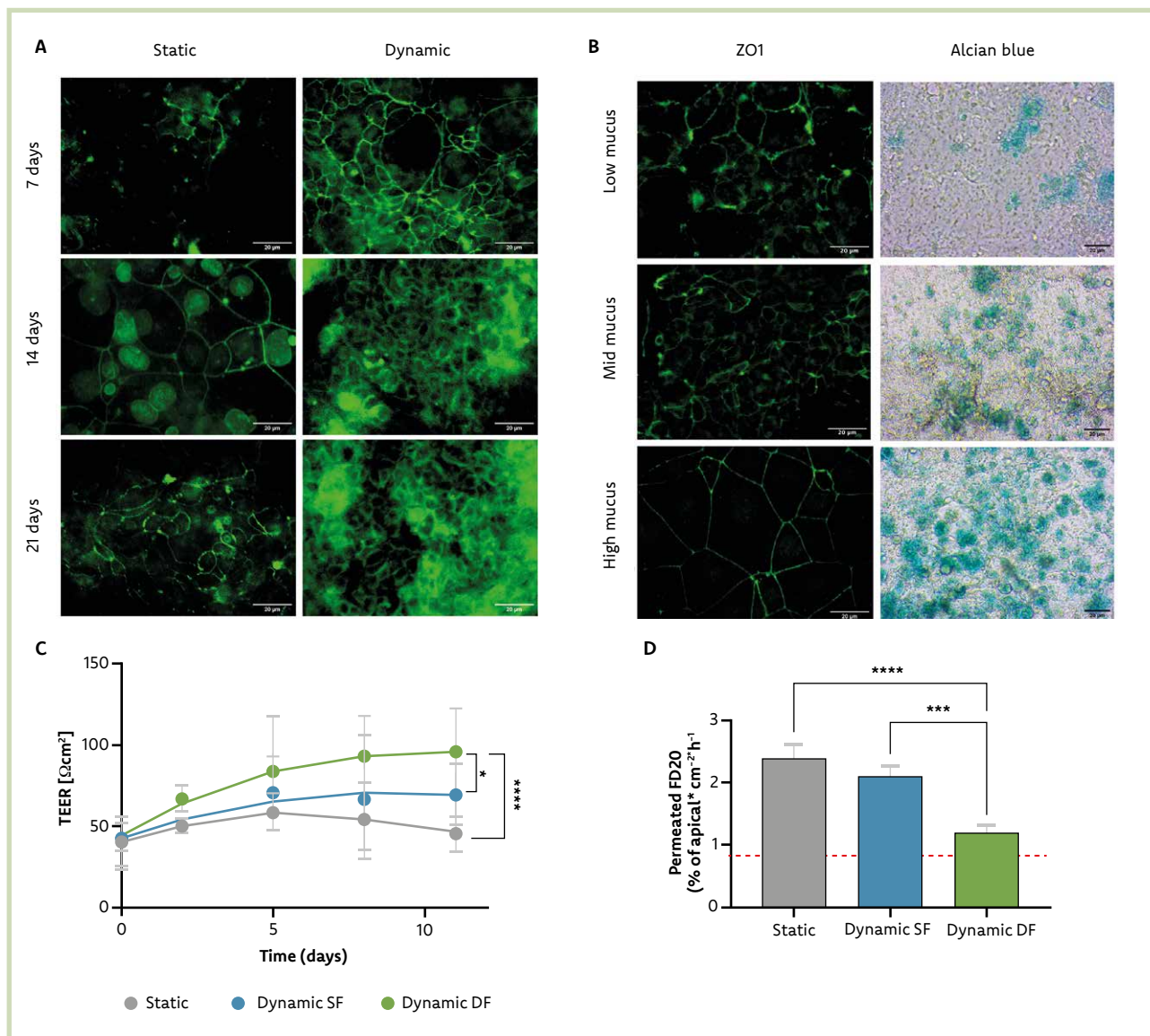


Figura 2 • Confronto tra condizioni di coltura statiche e dinamiche e caratterizzazione della formazione della barriera epiteliale. (A) Colorazione immunofluorescente di Zonula Occludens-1 (ZO-1) in monostrati CaCo-2/HT-29 coltivati in condizioni statiche o con flusso dinamico a 7, 14 e 21 giorni, che mostrano un'organizzazione delle giunzioni strette più rapida e omogenea sotto condizioni dinamiche. (B) Immagini rappresentative della colorazione ZO-1 e della marcatura con Alcian Blue nei modelli a basso, medio e alto contenuto di muco, che evidenziano l'aumento progressivo della produzione di muco e la sua correlazione con l'organizzazione epiteliale. (C) Misurazioni della resistenza elettrica transepiteliale (TEER) e (D) Saggio di permeazione con FITC-dextran.

Questo modello offre l'opportunità di approfondire il ruolo dei probiotici, valutando non solo la loro capacità di colonizzare l'intestino e competere con la flora residente, ma anche di produrre metaboliti bioattivi capaci di modulare la barriera intestinale, la risposta immunitaria locale e il metabolismo dei nutrienti. Alcune specie microbiche possono addirittura influenzare la sintesi di molecole precursori di neurotrasmettitori o di composti antinfiammatori, suggerendo possibili effetti sistemici oltre l'intestino.

Il sistema MIVO® permette inoltre di esplorare fenomeni meno studiati, come la cooperazione microbica nella fermentazione dei composti prebiotici, oppure di simulare condizioni fisiologiche e "stressanti" (per esempio, infiammazione, alterazioni della barriera o esposizione a farmaci) per valutare la capacità dei probiotici di modulare la risposta epiteliale. La presenza di un flusso continuo non è solo un dettaglio tecnico: influenza la distribuzione dei nutrienti, la concentrazione dei metaboliti e la colonizzazione microbica, offrendo dati predittivi

più realistici sull'assorbimento e sull'attività dei composti bioattivi. Infine, la piattaforma consente di testare combinazioni di nutraceutici e probiotici, identificando mix sinergici ottimali e formulazioni più biodisponibili, fornendo così evidenze solide e scientifiche a supporto dello sviluppo di *claim* nutraceutici, della strategia regolatoria, delle attività di R&D e marketing.

Dalla nutrizione alla pelle: validazione sperimentale del paradigma *beauty from within*

Nel contesto dei modelli multiorgano e delle interazioni sistemiche, uno degli ambiti applicativi più rilevanti è rappresentato dalla nutricosmetica, settore in cui l'efficacia di un ingrediente non può essere valutata esclusivamente a livello locale, ma richiede una comprensione dei meccanismi biologici che collegano organi e distretti funzionalmente distinti. In questo scenario si inserisce il concetto di *beauty from within*, secondo cui specifici nutrienti e composti bioattivi, assunti per via orale, possono contribuire al mantenimento della salute e della funzionalità cutanea. Dal punto di vista scientifico, tale approccio presuppone la capacità di dimostrare come un ingrediente ingerito venga assorbito, metabolizzato e sia successivamente in grado di esercitare effetti biologici su un organo distante come la pelle.

Negli ultimi anni, la letteratura ha consolidato l'esistenza di un asse intestino-pelle, mediato da segnali immunitari, metabolici e infiammatori, attraverso il quale alterazioni della barriera intestinale o del microbiota possono riflettersi direttamente su condizioni cutanee quali acne, dermatite atopica, rosacea ed eczema.

In questo contesto, la piattaforma MIVO® consente di riprodurre in vitro tale asse in modo fisiologicamente rilevante, grazie alla possibilità di collegare dinamicamente modelli intestinali e cutanei umani attraverso un circuito fluidico condiviso. Ciò permette di osservare come il passaggio di molecole bioattive attraverso l'epitelio intestinale, in condizioni di flusso, possa modulare parametri chiave del tessuto cutaneo, quali la risposta infiammatoria, lo stress ossidativo, l'integrità della barriera epidermica e l'espressione di marcatori associati all'invecchiamento cutaneo.

In studi applicativi, è stato osservato che ingredienti nutraceutici selezionati, una volta superata la barriera intestinale in condizioni dinamiche, sono in grado di indurre una modulazione misurabile della risposta biologica nel tessuto cutaneo collegato, suggerendo l'esistenza di un effetto sistemico mediato e rafforzando il razionale biologico alla base dei prodotti nutricosmetici. Questo tipo di evidenza meccanicistica rappresenta un supporto scientifico di grande valore per lo sviluppo industriale, poiché consente di passare da un concetto teorico a un meccanismo biologico dimostrabile. Ancora, la caratteristica tecnica unica di MIVO® di collegare più organi lo rende uno strumento necessario per la comprensione e il *claim* di benefici ed effetti maggiormente "sistemici".

Applicazioni multitessuto: verso una visione sistemica

Una delle caratteristiche più innovative della piattaforma MIVO® è la possibilità di creare modelli multitessuto, collegando tra loro diversi organi e riproducendo, in maniera controllata, alcune delle interazioni fisiologiche che avvengono a livello sistemico. Questo approccio supera il concetto tradizionale di analisi di tessuti isolati, consentendo di studiare come un evento locale possa avere conseguenze biologiche su distretti distanti.

Oltre all'asse intestino-pelle, la piattaforma MIVO® permette di ricostruire altri assi fisiologici rilevanti. Per esempio, modelli *gut-brain* possono essere impiegati per studiare il ruolo del microbiota intestinale nella modulazione della barriera emato-encefalica, nell'attività neuroinfiammatoria e nella produzione di neurotrasmettitori o metaboliti bioattivi. Allo stesso modo, connessioni tra intestino e fegato o intestino e sistema immunitario consentono di valutare come nutrienti, farmaci o composti bioattivi vengano metabolizzati e redistribuiti, e di osservare gli effetti indiretti su organi distanti.

Un'applicazione di grande rilevanza clinica riguarda l'interazione tra microbiota intestinale e tumore. Evidenze recenti indicano che la composizione del microbiota può influenzare la risposta a terapie antitumorali e chemioterapiche, modulando l'attività immunitaria e la sensibilità delle cellule tumorali ai farmaci. Grazie alla flessibilità

di MIVO®, è possibile collegare modelli intestinali a tessuti tumorali ricostruiti, generando un sistema di “farmacomicrobiomica” unico nel suo genere. Questo permette di studiare in vitro come i metaboliti microbici derivanti dall'intestino possano modulare l'efficacia di trattamenti oncologici, aprendo nuove prospettive per lo sviluppo di strategie terapeutiche personalizzate basate sulla combinazione tra microbiota e farmaci. In sintesi, i modelli multitestito MIVO® offrono una piattaforma versatile per esplorare interazioni complesse tra organi, passare da una visione puramente descrittiva a una comprensione meccanicistica e generare dati altamente predittivi, utili sia per la ricerca nutraceutica e cosmetica sia per la farmacologia e l'oncologia di precisione.

Il futuro è nel laboratorio: verso la medicina e la nutrizione personalizzata

Grazie alla sua flessibilità e modularità, MIVO® si inserisce naturalmente nel percorso verso approcci di medicina e nutrizione personalizzata. La possibilità di utilizzare cellule umane specifiche o modelli tissutali adattati permette di sviluppare protocolli di test su misura, ottimizzando l'efficacia delle terapie e riducendo il rischio di effetti indesiderati. In parallelo, mentre nel pharma la piattaforma risponde alle crescenti esigenze etiche e regolatorie di riduzione della sperimentazione animale, nel contesto integratori nutrizionali offre un approccio più sostenibile e scientificamente rilevante per lo sviluppo di nuovi integratori e prodotti per il benessere.

MIVO® non rappresenta semplicemente una nuova tecnologia di laboratorio, ma un vero e proprio cambio di paradigma nello studio della biologia umana. La capacità di riprodurre modelli fisiologicamente rilevanti consente di sviluppare prodotti più efficaci, sicuri e supportati da solide evidenze scientifiche. Per il settore nutraceutico, MIVO® costituisce uno strumento strategico per analizzare assorbimento, metabolismo ed efficacia delle molecole bioattive con un livello di dettaglio senza precedenti. Nel mondo cosmetico e nutricosmetico, apre una nuova dimensione di test avanzati, focalizzati sulla comprensione profonda dell'interazione tra prodotto e tessuto.

Con oltre vent'anni di ricerca alle spalle e un numero crescente di applicazioni, MIVO® si conferma un punto di riferimento internazionale nella ricerca biomedica e nello sviluppo di soluzioni innovative per salute e benessere. Il futuro della ricerca, sempre più predittivo, etico e personalizzato, passa anche da qui.

Bibliografia

1. Arora A, Nain P, Kumari R et al. Major causes associated with clinical trials failure and selective strategies to reduce these consequences: a review. *Arch Pharm Pract.* 2021;12(2):45-53.
2. Sun D, Gao W, Hu H, Zhou S. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharm Sin B.* 2022;12(7):3049-3075.
3. Carratt SA, Zuch de Zafra CL, Oziolor E et al. An industry perspective on the FDA Modernization Act 2.0/3.0: potential next steps for sponsors to reduce animal use in drug development. *Toxicol Sci.* 2025;203(1):28-34.
4. Mehta K, Maass C, Cucurull-Sanchez L et al. Modernizing preclinical drug development: the role of new approach methodologies. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2025;8(6):1513-1525.
5. Farhang Doost N, Srivastava SK. A comprehensive review of organ-on-a-chip technology and its applications. *Biosensors.* 2024;14(5):225.
6. Dong S, Nessler I, Kopp A et al. Predictive simulations in preclinical oncology to guide the translation of biologics. *Front Pharmacol.* 2022;13:836925.
7. Filiz Y, Esposito A, De Maria C et al. A comprehensive review on organ-on-chips as powerful preclinical models to study tissue barriers. *Prog Biomed Eng (Bristol).* 2024;6(4).
8. Ingber DE. Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine. *Nat Rev Genet.* 2022;23(8):467-491.
9. Farooqi MA, Kang CU, Choi KH. Organ-on-chip: advancing nutraceutical testing for improved health outcomes. *ACS Omega.* 2023;8(35):31632-31647.
10. Palamà MEF, Aiello M, Borka G et al. A dynamic double-flow gut-on-chip model for predictive absorption studies in vitro. *Adv Mater Technol.* Published online 2025:2401661.
11. Marrella A, Buratti P, Markus J et al. In vitro demonstration of intestinal absorption mechanisms of different sugars using 3D organotypic tissues in a fluidic device. *ALTEX.* 2020;37(2):255-264.
12. Fedi A, Vitale C, Fato M, Scaglione S. A human ovarian tumor & liver organ-on-chip for simultaneous and more predictive toxo-efficacy assays. *Bioengineering (Basel).* 2023;10(2):270.

AUTORI

F. Guerra, F. Iannuzzo

NGN Healthcare (Caserta)
ngnhealthcare@gmail.com

Un innovativo integratore alimentare per il controllo dell'appetito e la gestione dei sintomi della sindrome premestruale

Risultati di un trial clinico randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco con una formulazione multicomponente a base vegetale

ABSTRACT

An innovative nutraceutical formulation for appetite control and premenstrual syndrome symptoms management

Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial with a multicomponent plant-based formulation

Premenstrual syndrome (PMS) is a highly prevalent condition affecting nearly half of women of reproductive age, with a significant impact on daily well-being and quality of life. Although several therapeutic options are available, concerns regarding potential side effects and the need for integrated approaches are driving research toward natural and complementary strategies capable of addressing multiple aspects of PMS. Agrigenina® is a multicomponent nutraceutical formulation rich in plant extracts (Cinchona bark, Chicory and Gentian roots, Griffonia simplicifolia, Vitex agnus-castus in a 2:1:1:0.25 ratio), specifically selected for their beneficial properties on premenstrual symptoms. A six-month randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial (two months of baseline observation, three months of treatment with Agrigenina®/placebo, and one follow-up) enrolled 120 women with PMS, who received Agrigenina® during the premenstrual and/or menstrual

PAROLE CHIAVE

Sindrome premestruale
Nutraceutica
Regolazione della fame
Equilibrio ormonale

phase. Treatment efficacy was assessed using the validated PSST questionnaire. At the end of the third month of treatment, a significant reduction in hunger compared to baseline was observed (-59.1%), along with an overall improvement in premenstrual symptom severity (-36.6%), with meaningful benefits across both emotional and physical domains. The observed improvements were also reflected in daily life, as well as social and family relationships, suggesting a broader positive effect on overall well-being and quality of life. However, in the follow-up period after treatment discontinuation, a clear recurrence of symptoms was observed. In contrast, the placebo group showed no significant improvements, exhibiting only irregular fluctuations in symptomatology over time. Overall, these findings support the potential beneficial effect of Agrigenina® as a natural, well-tolerated, and effective nutraceutical strategy for managing appetite and the emotional and physical symptoms associated with PMS.

RIASSUNTO

La sindrome premestruale (SPM) è una condizione molto diffusa che colpisce quasi la metà delle donne in età fertile, con un impatto significativo sul benessere quotidiano e sulla qualità della vita. Sebbene siano disponibili diverse opzioni terapeutiche, i possibili effetti collaterali e la necessità di approcci integrati stanno orientando la ricerca verso strategie naturali e complementari capaci di agire su più aspetti della SPM. Agrigenina® è una formulazione nutraceutica multicomponente a base di estratti vegetali (corteccia di *Cinchona*, radici di Cicoria e Genziana, *Griffonia simplicifolia*, *Vitex agnus-castus* in rapporto 2:1:1:1:0,25), specificamente selezionati per le loro proprietà benefiche sui sintomi premestruali. Il trial clinico randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco, della durata di sei mesi (due mesi iniziali di osservazione, tre di trattamento e uno di follow-up), ha coinvolto 120 donne con SPM, che hanno assunto Agrigenina® durante il periodo premestruale e/o mestruale. L'efficacia del trattamento è stata valutata mediante la compilazione del questionario validato PSST. Al termine del terzo mese di trattamento, si è osservata una significativa riduzione del senso di fame pari al 59,1% e un miglioramento complessivo della sintomatologia premestruale del 36,6%, con risultati rilevanti sia sui sintomi emotivi che fisici. I benefici riscontrati si sono riflessi anche sulla vita quotidiana, sulle relazioni sociali e familiari, suggerendo un effetto positivo complessivo sul benessere e sulla qualità della vita delle partecipanti. Tuttavia, nel follow-up successivo alla sospensione del trattamento si è osservata una netta ricomparsa dei sintomi. Al contrario, il gruppo placebo non ha mostrato miglioramenti significativi, ma soltanto variazioni irregolari della sintomatologia nel tempo. Nel complesso, questi risultati supportano il potenziale benefico di Agrigenina® come strategia nutraceutica naturale, ben tollerata ed efficace nella gestione del senso di fame e dei sintomi emotivi e fisici associati alla SPM.

Introduzione

La sindrome premestruale (SPM) è una condizione molto diffusa che colpisce circa il 40-50% delle donne in età fertile (1). È caratterizzata da una vasta gamma di sintomi fisici, emotivi e comportamentali che si manifestano sia prima che durante il ciclo mestruale, con un'intensità variabile (2). Sebbene la sua patogenesi sia multifattoriale e non completamente chiarita, numerose evidenze indicano il coinvolgimento di fluttuazioni ormonali, risposte infiammatorie, stress ossidativo e alterazioni

del tono di alcuni neurotrasmettitori, in particolare della serotonina (3). La SPM può compromettere in modo rilevante le attività quotidiane, il benessere emotivo e le relazioni sociali, con un impatto significativo sulla qualità della vita. I sintomi della SPM includono dolori articolari e muscolari, cefalea, gonfiore e dolorabilità mammaria, ansia, irritabilità, rabbia, stanchezza, irrequietezza e sbalzi d'umore (2). In parallelo a queste manifestazioni sintomatiche, molte donne riportano un incremento del senso di fame e desiderio compulsivo di cibo, contribuendo così all'aumento di peso (4).

La gestione della SPM prevede sia interventi farmacologici che non farmacologici. Le terapie non farmacologiche rappresentano la prima linea di trattamento per i sintomi lievi, mentre i casi più gravi sono gestiti con terapie farmacologiche, in particolare con i FANS, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli ormoni (estradiolo e progesterone) e gli analoghi del GnRH (5). Tra i vari trattamenti non farmacologici utilizzati per i sintomi lievi rientrano l'attività fisica e l'esercizio regolare, una corretta alimentazione, preparati a base di erbe, la terapia cognitivo-comportamentale, un adeguato riposo, massoterapia, bagni caldi regolari e l'assunzione di integratori vitaminici (2). Tuttavia, nessuna di queste terapie, prese singolarmente, garantisce risultati costanti e duraturi, ma spesso è necessaria una combinazione di approcci per ottenere un reale beneficio. Inoltre, considerando i possibili effetti collaterali associati alle terapie farmacologiche, e tenendo conto che ad oggi non esiste un rimedio completamente naturale in grado di agire in modo efficace sui diversi aspetti della SPM, la ricerca si sta progressivamente orientando verso soluzioni naturali, complementari e sinergiche.

Nuovi approcci naturali: modulazione della sazietà, dell'umore e dell'equilibrio ormonale

L'attuale interesse della ricerca va sempre più perseguendo un nuovo e promettente orizzonte per alleviare i sintomi premenstruali, basato su un approccio naturale e innovativo che promuove il senso di sazietà, riduce il desiderio compulsivo di cibo e contribuisce ad attenuare i sintomi emotivi e fisici associati alla SPM. Pertanto, il nostro interesse si è focalizzato su composti naturali capaci di modulare il senso di sazietà attraverso l'attivazione dei recettori per il gusto amaro (TAS2R), i quali, regolando ormoni coinvolti nell'appetito come la grelina e la colecistochinina (CCK), potrebbero rappresentare un promettente target terapeutico per il controllo della fame associata alla SPM (6). Uno studio condotto da Schiano et al. ha valutato, tramite un trial clinico randomizzato su soggetti sovrappeso-obesi sottoposti a dieta ipocalorica,

l'effetto di una formulazione multicomponente denominata Gengricin®, contenente estratti di corteccia di Cina, radice di Cicoria e radice di Genziana. Questi estratti presentano un elevato contenuto di sostanze amare in grado di stimolare i recettori TAS2R e modulare i meccanismi della sazietà. Infatti, i risultati del trial hanno evidenziato una perdita di peso e un miglioramento della composizione corporea significativamente maggiori nel gruppo trattato con Gengricin® rispetto al placebo, accompagnati da un aumento dei livelli di sazietà e da livelli sierici più elevati di CCK (7). Inoltre, studi di letteratura hanno evidenziato un ruolo chiave della serotonina nella fisiopatologia della SPM, soprattutto in relazione ai sintomi emotivi e comportamentali quali sbalzi d'umore, irritabilità, tristezza, ansia e fame nervosa (8). Un esempio rilevante è l'uso della *Griffonia simplicifolia*, pianta ricca di 5-idrossitriptofano (5-HTP), precursore della serotonina, la cui integrazione è stata associata a un miglioramento dell'umore e a una regolazione dell'appetito (9). A riprova di ciò, una ricerca del 2009 ha dimostrato come una formulazione a base di Griffonia possa indurre un aumento significativo del senso di sazietà, con conseguente miglioramento dei principali indicatori di sovrappeso e obesità, quali l'indice di massa corporea, lo spessore delle pliche cutanee e la circonferenza dei fianchi (10). Un ulteriore target di rilievo nella gestione della SPM è rappresentato dall'equilibrio ormonale, in particolare il rapporto tra estrogeni e progesterone, spesso compromesso nelle donne affette. In questo contesto, l'impiego di principi attivi derivanti da piante capaci di modulare l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi può contribuire efficacemente ad attenuare i sintomi emotivi e fisici associati al ciclo mestruale (12). L'Agno Casto (*Vitex agnus-castus*) è un fitocomposto ampiamente studiato per la sua capacità di riequilibrare i livelli ormonali, esercitando un'attività agonista sui recettori dopaminergici D2 a livello ipofisario, con conseguente inibizione della secrezione di prolattina.

Tale modulazione ormonale contribuisce a ridurre i tipici sintomi fisici quali tensione mammaria, mal di testa, senso di gonfiore (13).

Un secondo meccanismo proposto riguarda l'attività sui recettori oppioidi, che potrebbe contribuire al

miglioramento dei sintomi emotivi e del dolore associati al ciclo mestruale (14,15). Una recente meta-analisi ha evidenziato che estratti standardizzati di Agno Casto risultano significativamente efficaci nel migliorare alcuni sintomi premestruali, confermandone il ruolo come intervento di comprovata efficacia nella gestione della SPM (16).

Sulla base di questo razionale scientifico, il presente lavoro si è posto l'obiettivo di valutare l'efficacia di un integratore alimentare multicomponente ricco di estratti vegetali (corteccia di *Cinchona*, radici di Cicoria e Genziana, *Griffonia simplicifolia*, *Vitex agnus-castus*, denominato Agrigenina®), specificamente selezionati per le loro proprietà benefiche sui sintomi della SPM.

L'efficacia del trattamento è stata valutata mediante la compilazione del questionario Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST), un questionario validato e progettato per identificare la SPM e determinarne la gravità. L'endpoint primario dello studio è stato la valutazione del senso di fame, mentre tra gli obiettivi secondari sono state incluse la variazione dell'intensità dei sintomi premestruali e del loro impatto sulla qualità della vita.

Materiali e Metodi

Disegno dello studio

Lo studio è stato condotto come trial clinico randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco, della durata complessiva di sei mesi (due mesi iniziali di osservazione, tre mesi di trattamento con Agrigenina® o placebo e un mese di follow-up). Sono state arruolate 120 donne di età compresa tra 18 e 46 anni, che hanno fornito il proprio consenso in forma scritta prima dell'inclusione. Le partecipanti sono state assegnate in modo casuale ai due gruppi di trattamento (Agrigenina® o placebo) secondo una procedura di randomizzazione volta a garantire una distribuzione omogenea delle caratteristiche tra i gruppi e ridurre il rischio di bias.

L'obiettivo dello studio era valutare l'efficacia di Agrigenina®, un integratore alimentare assunto durante la fase premestruale e/o mestruale. In particolare, il nutraceutico, formulato in capsule gastroresistenti, conteneva 200 mg di estratto di corteccia di China (*Cinchona succirubra*

L.), 100 mg di estratto di radice di Genziana (*Gentiana lutea* L.), 100 mg di estratto di radice di Cicoria (*Cichorium intybus* L.), 100 mg di estratto di Griffonia (*Griffonia simplicifolia* L.) e 25 mg di estratto di Agno Casto (*Vitex agnus-castus* L.). Il placebo, a base di maltodestrine, era identico per forma, colore e odore. Alle partecipanti è stato chiesto di assumere 2 capsule al giorno di Agrigenina®/placebo, un'ora prima dei pasti durante i giorni di comparsa dei sintomi premestruali. È stato inoltre chiesto di indicare il numero totale di giorni di assunzione e di specificare la fase del ciclo in cui l'integratore veniva assunto (fase premestruale, mestruale o entrambe).

Parametri di valutazione

L'efficacia del trattamento è stata valutata mediante la compilazione del questionario Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST), un questionario validato e progettato per identificare la SPM e determinarne la gravità, al termine di ciascun ciclo mestruale. Il PSST si basa sui criteri del DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, APA, 1994) e utilizza una scala di valutazione che permette di classificare l'intensità dei sintomi (17). È composto da 19 domande suddivise in due domini principali: il primo valuta la severità dei sintomi premestruali (14 item), mentre il secondo analizza l'impatto di tali sintomi sulla vita quotidiana, sulle attività lavorative e sulle relazioni sociali e familiari (5 item). L'outcome primario dello studio è stato la valutazione del senso di fame, misurato attraverso la domanda 10 del questionario. L'outcome secondario ha riguardato l'analisi dell'intensità dei sintomi premestruali e del loro impatto sulla qualità della vita, valutati attraverso le restanti domande del questionario.

I punteggi medi ottenuti per ciascuna domanda del questionario sono stati convertiti in percentuale rispetto al punteggio massimo possibile.

Analisi statistica

Tutti i risultati sperimentali sono stati espressi come media \pm deviazione standard. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando l'ANOVA mista per misure ripetute, seguita da test post-hoc di Tukey. I valori di p inferiori a 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati

Le partecipanti hanno assunto il prodotto assegnato, nutraceutico o placebo, per periodo compreso tra un minimo di 3 ed un massimo di 10 giorni in ciascun mese di trattamento. Nel gruppo Agrigenina® (n=60), il 36,7% delle partecipanti ha effettuato l'assunzione esclusivamente durante il ciclo mestruale, il 20% nella fase pre-mestruale e il 33,3% in entrambi i periodi; il restante 10% ha riportato una modalità di assunzione variabile nel corso dei tre mesi, alternando la fase pre-mestruale, quella mestruale o entrambe. Nel gruppo placebo (n=60), l'assunzione è avvenuta prevalentemente durante il ciclo mestruale (42%), mentre il 15% delle partecipanti ha assunto il prodotto nella fase pre-mestruale, il 30% in entrambi i periodi e il 13% con modalità variabile nei tre mesi di trattamento. I risultati dello studio hanno evidenziato una significativa e progressiva riduzione del senso di fame nel corso dei tre mesi di trattamento con Agrigenina®.

Il grafico in **Figura 1** riporta il grado di severità del senso di fame, espresso in percentuale, nei tre mesi di trattamento rispetto ai valori basali. I dati evidenziano una significativa riduzione della severità del sintomo: dopo il primo mese, si è osservata una riduzione del 31,3%, del 50,2% nel secondo mese, fino a raggiungere una diminuzione del 59,1% nel terzo mese di trattamento. Al contrario, nel gruppo placebo i valori mostrano lievi oscillazioni nel corso del trattamento, senza evidenziare differenze significative rispetto ai valori basali (80,5% nel primo mese, 79,3% nel secondo mese, 81,2% nel terzo mese); tuttavia, il confronto con il gruppo Agrigenina® evidenzia un peggioramento significativo della severità del senso di fame.

La **Tabella 1** riporta le variazioni della severità dei 19 sintomi premenstruali durante i tre mesi di trattamento con l'integratore e nel mese di follow-up successivo alla sua sospensione. I dati riportano sia la severità dei sintomi, espressa in percentuale, sia le variazioni percentuali rispetto ai valori basali, al periodo di follow-up e rispetto al placebo. Nel complesso, i dati evidenziano come l'integrazione con Agrigenina® abbia determinato una riduzione significativa della severità dei sintomi, sia emotivi

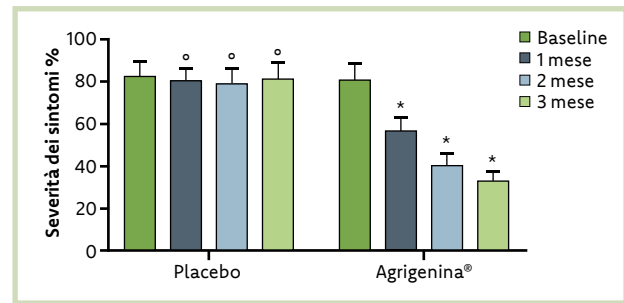


Figura 1 • Valutazione della severità del senso di fame mediante questionario PSST nel gruppo trattato con Agrigenina® e nel placebo. L'analisi statistica è stata effettuata mediante l'ANOVA mista per misure ripetute, seguita da test post-hoc di Tukey, per confrontare i valori dei tre mesi di trattamento con il basale e le differenze tra i due gruppi in ciascun tempo sperimentale: *p <0,0001 vs baseline; **p <0,0001 vs Agrigenina®.

che fisici, oltre a un significativo miglioramento del loro impatto sulle attività quotidiane, lavorative e sulle relazioni sociali. I sintomi emotivi, quali rabbia/irritabilità, ansia/tensione, sensibilità/ipersensibilità al rifiuto, umore depresso e difficoltà di concentrazione, hanno mostrato riduzioni marcate rispetto ai valori basali.

In particolare, la severità di rabbia/irritabilità e ansia/tensione è diminuita rispettivamente del 46,7% e 45,9% al termine del trattamento. Anche sensibilità emotiva, umore depresso e difficoltà di concentrazione hanno evidenziato riduzioni significative (-42,3%, -48,4% e -51,1% nel terzo mese). I sintomi fisici, fatica/mancanza di energia e i principali disturbi somatici (dolorabilità mammaria, mal di testa, dolori muscolo-articolari, gonfiore, aumento di peso), hanno mostrato decrementi pari al 39,6% e al 45,8%. Anche gli aspetti legati alla qualità della vita hanno evidenziato miglioramenti significativi rispetto al basale, seppur di entità inferiore rispetto ai sintomi emotivi e fisici. Al termine del follow-up, condotto un mese dopo la sospensione del nutraceutico, è stato osservato un moderato incremento dell'intensità dei sintomi premenstruali, precedentemente attenuati durante i tre mesi di integrazione. In particolare, la severità del sintomo grande appetito/voglia di cibo è aumentata del 126,8% rispetto al terzo mese di trattamento. Incrementi simili sono stati osservati per alcuni sintomi emotivi, quali ansia/tensione (+66,2%) e difficoltà di concentrazione (+127,3%), oltre che per rabbia/irritabilità (+78,1%) e sensibilità/ipersensibilità al rifiuto

Tabella 1 • Severità dei sintomi premestruali, espressa in percentuale rispetto al punteggio massimo possibile, valutata tramite il questionario PSST

Questionario PSST	Agrigenina®					% variazione		
	Baseline t0	1° mese t1	2° mese t2	3° mese t3	Follow-up t4	t3 vs t0	t4 vs t3	t3 placebo vs t3 Agrigenina®
Sintomi								
1. Rabbia/ irritabilità	54,0 ± 5,1	43,7 ± 6,5****	35,9 ± 6,5****	28,8 ± 5,0****	51,3 ± 4,5####	- 46,7	+ 78,1	+ 56,6
2. Ansia/tensione	59,8 ± 6,5	46,5 ± 5,8****	32,1 ± 4,9****	32,3 ± 5,2****	53,7 ± 6,0#####	- 45,9	+ 66,2	+ 32,2
3. Sensibilità/ ipersensibilità al rifiuto	36,6 ± 4,7	31,9 ± 5,3***	25,1 ± 3,1****	21,1 ± 4,0****	28,0 ± 6,5#####	- 42,3	+ 32,7	+ 125,1
4. Umore depresso	39,9 ± 4,7	20,6 ± 7,1****	17,1 ± 6,5****	19,8 ± 5,1****	38,7 ± 0,9####	- 48,4	+ 87,9	+ 78,2
5. Ridotto interesse per le attività lavorative	20,7 ± 5,4	19,8 ± 4,9	17,1 ± 6,2	15,0 ± 5,5****	21,3 ± 5,0####	- 27,5	+ 42,0	+ 117,3
6. Ridotto interesse per le attività domestiche	16,5 ± 7,4	15,3 ± 5,1	13,7 ± 4,6	11,8 ± 6,8***	18,7 ± 5,5####	- 28,5	+ 58,5	+ 50,8
7. Ridotto interesse per le attività sociali	24,9 ± 8,1	23,2 ± 5,2	19,1 ± 6,5****	19,5 ± 7,3****	25,3 ± 7,1####	- 21,7	+ 29,7	+ 12,8
8. Difficoltà di concentrazione	36,0 ± 7,1	24,9 ± 5,6****	24,5 ± 6,5****	17,6 ± 7,0****	40,0 ± 6,5####	- 51,1	+ 127,3	+ 79,5
9. Fatica/mancaza di energia	66,7 ± 6,5	48,3 ± 5,1****	42,9 ± 5,3****	40,3 ± 4,5****	60,3 ± 5,5#####	- 39,6	+ 49,6	+ 56,6
10. Grande appetito/ voglia di cibo	81,1 ± 7,3	55,7 ± 6,5****	40,4 ± 5,7****	33,2 ± 4,5****	75,3 ± 6,5#####	- 59,1	+ 126,8	+ 144,6
11. Insonnia	24,2 ± 6,5	22,3 ± 5,5	22,0 ± 5,1	20,6 ± 4,5*	22,0 ± 6,1	- 14,9	+ 6,79	+ 10,2
12. Ipersonnia (necessità di più ore di sonno)	32,1 ± 6,1	34,2 ± 5,4	29,5 ± 7,1	27,8 ± 6,5	34,2 ± 6,5####	- 13,4	+ 23,02	+ 23,02
13. Sentirsi sopraffatte o fuori controllo	23,7 ± 6,5	21,0 ± 7,1	24,9 ± 5,5	18,8 ± 6,3***	22,3 ± 3,5#	- 20,7	+ 18,6	+ 75
14. Sintomi fisici: dolorabilità mammaria, mal di testa, dolori articolari/ muscolari, gonfiore, aumento di peso	78,4 ± 4,5	59,1 ± 3,5****	44,7 ± 6,1****	42,5 ± 6,1****	75,4 ± 6,8####	- 45,8	+ 77,4	+ 77,4
15. Tali sintomi hanno interferito con l'efficienza o produttività lavorativa	36,9 ± 6,1	35,6 ± 5,5	31,7 ± 4,1****	29,6 ± 4,5****	35,2 ± 6,1####	- 19,8	+ 18,9	+ 10,1
16. Tali sintomi hanno interferito con i rapporti con i colleghi	22,5 ± 4,0	21,9 ± 5,1	19,9 ± 2,5	20,4 ± 4,2	21,6 ± 5,1	- 9,3	+ 5,9	+ 3,9
17. Tali sintomi hanno interferito con la famiglia	26,1 ± 4,5	24,1 ± 5,0	23,6 ± 4,2	20,9 ± 3,5****	24,7 ± 5,1###	- 19,9	+ 18,2	+ 45,9
18. Tali sintomi hanno interferito nell'attività quotidiana	36,9 ± 5,1	34,2 ± 4,5	27,9 ± 4,2****	23,6 ± 3,5****	37,3 ± 6,1####	- 36,0	+ 58,1	+ 41,9
19. Tali sintomi hanno interferito nelle responsabilità domestiche	31,3 ± 4,5	28,4 ± 5,5*	25,6 ± 5,8****	22,4 ± 3,5****	30,7 ± 5,5####	- 28,4	+ 37,05	+ 14,3

L'analisi statistica è stata effettuata mediante l'ANOVA mista per misure ripetute, seguita da test post-hoc di Tukey, confrontando i valori dei tre mesi di trattamento con il basale (baseline) e confrontando i dati del follow-up con quelli del terzo mese di trattamento:

*p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001, **** p < 0,0001 vs baseline; # p < 0,05, ## p < 0,01; ### p < 0,001; #### p < 0,0001 vs T3.

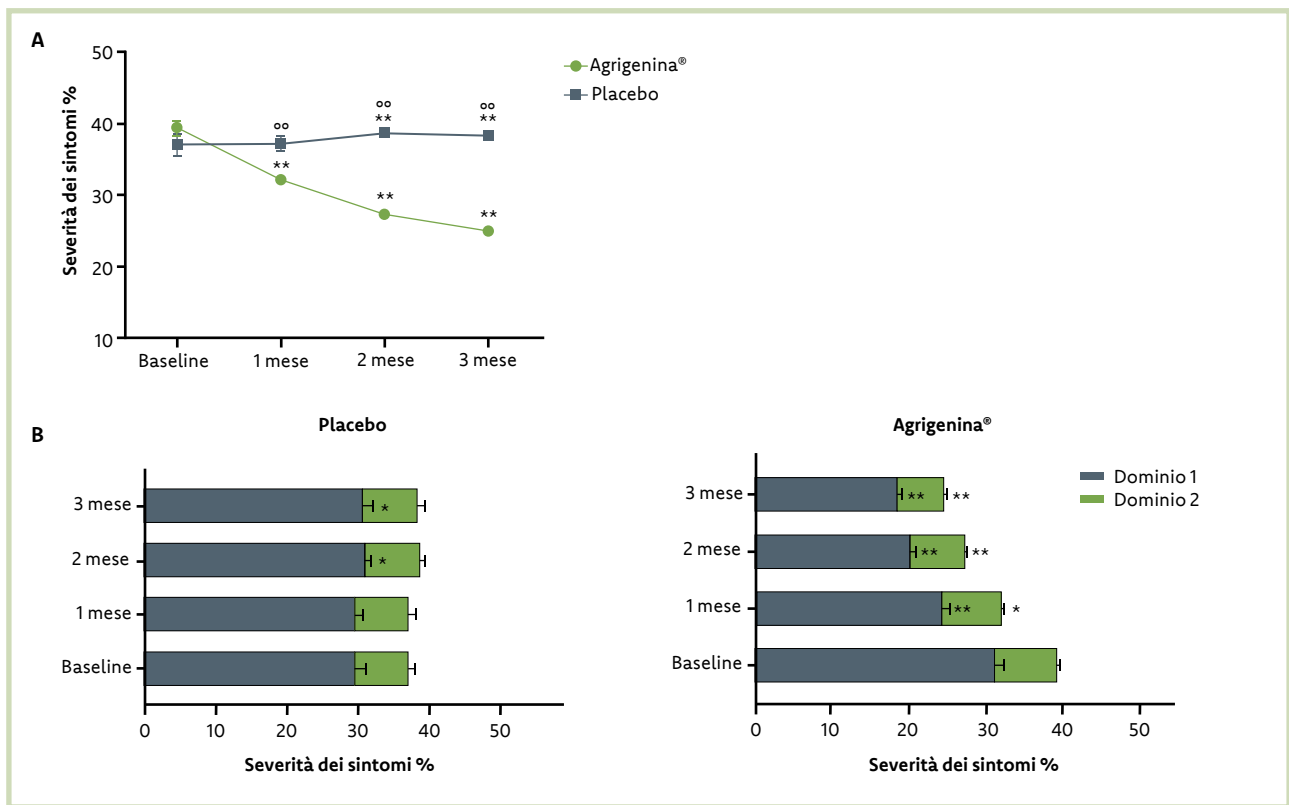


Figura 2 • (A) Andamento del punteggio del questionario PSST durante i tre mesi di trattamento nei gruppi placebo e Agrigenina® **(B)** andamento dei punteggi dei due domini del questionario PSST (sintomi premenstruali e impatto sulla qualità della vita) nei tre mesi di trattamento: gruppo placebo (*sinistra*) e Agrigenina® (*destra*). La severità dei sintomi premenstruali è espressa in percentuale rispetto al punteggio massimo possibile. L'analisi statistica è stata effettuata mediante l'ANOVA mista per misure ripetute, seguita da test post-hoc di Tukey. I confronti sono stati effettuati tra i tre mesi di trattamento e il valore basale (baseline) e tra il gruppo placebo e il gruppo Agrigenina® in ciascun tempo sperimentale: *p <0,001, **p <0,0001 vs baseline; °p <0,001, °°p <0,0001 vs Agrigenina®.

(+32,7%). Per quanto riguarda i sintomi fisici, è stato osservato un aumento sia del sintomo fatica/mancanza di energia (+49,6%) sia dei disturbi fisici più comuni (+77,4%) rispetto al terzo mese di trattamento. Allo stesso modo, gli indicatori di qualità della vita hanno mostrato un peggioramento nel periodo di follow-up, confermando la perdita dei miglioramenti ottenuti durante il trattamento. In linea con questo andamento anche nel gruppo placebo si è registrato un peggioramento della severità dei sintomi. Il placebo ha infatti mostrato variazioni irregolari nel tempo, senza evidenziare miglioramenti significativi rispetto ai valori basali; al contrario, la severità dei sintomi è risultata significativamente più elevata rispetto al gruppo trattato con il nutraceutico. Questo andamento appare riconducibile alla naturale variabilità individuale dei sintomi legati al ciclo mestruale, piuttosto che a una risposta clinica effettiva al trattamento.

La **Figura 2A** mostra l'andamento del punteggio complessivo dei sintomi premenstruali, valutati attraverso le 19 domande del questionario nel corso dei tre mesi di trattamento nei gruppi placebo e Agrigenina®. Nel gruppo Agrigenina® i dati evidenziano una significativa riduzione della severità dei sintomi rispetto ai valori basali. Nel primo mese, la severità dei sintomi si è significativamente ridotta del 18,3%, del 30,7% nel secondo mese e del 36,6% nel terzo mese di trattamento. Nel gruppo placebo, i punteggi mostrano un andamento irregolare nel corso dei tre mesi di trattamento, senza evidenziare differenze statisticamente significative rispetto ai valori basali (37% al primo mese, 37,2% al secondo mese, 38,7% al terzo mese e 38,4% al termine del trattamento); tuttavia, il confronto con il gruppo trattato con il nutraceutico evidenzia un peggioramento significativo dei sintomi. La **Figura 2B** distingue i risultati relativi ai due domini previsti dal questionario: il dominio 1, che valuta

la severità dei sintomi premestruali, e il dominio 2, che misura l'impatto di tali sintomi sulla qualità della vita, includendo aspetti legati alla produttività, alle attività quotidiane e alle relazioni sociali e familiari. Per quanto riguarda i sintomi premestruali, nel gruppo Agrigenina® si osserva una riduzione del 21,5% dopo il primo mese, del 34,5% dopo il secondo mese e del 40,3% al terzo mese di trattamento. L'impatto sulla qualità della vita mostra una riduzione del 6,2% nel primo mese, del 15,9% nel secondo e del 24,2% nel terzo mese. Al contrario, nel gruppo placebo si osserva un andamento irregolare sia della severità dei sintomi premestruali (29,8% al primo mese, 31,1% al secondo mese, 30,8% al terzo mese) sia del loro impatto sulla qualità della vita (7,3% al primo mese, 7,6% al secondo mese, 7,5% al terzo mese), senza evidenziare alcun miglioramento clinicamente rilevante nel corso del trattamento.

Discussione

La sindrome premestruale (SPM) interessa circa il 40-50% delle donne in età fertile e, in una percentuale non trascurabile, si manifesta con sintomi di intensità moderata o severa. Si tratta di una condizione che può compromettere in modo rilevante l'equilibrio psicofisico, con effetti che vanno oltre l'ambito strettamente clinico e si riflettono sulla vita personale, relazionale e professionale, incidendo in modo significativo sulla qualità della vita (18,19).

Le strategie terapeutiche attualmente disponibili mostrano ancora limiti significativi. Farmaci serotonergici, antinfiammatori e trattamenti ormonali possono risultare efficaci, ma non sono privi di effetti collaterali e non sempre garantiscono una buona aderenza, soprattutto tra le donne che ricercano soluzioni più naturali e meglio tollerate (20). Anche gli interventi nutrizionali o nutraceutici hanno mostrato potenziali benefici; tuttavia, quando basati su un singolo principio attivo, difficilmente riescono a intervenire in modo completo su una condizione complessa come la SPM, che coinvolge meccanismi ormonali, neurotrasmettitoriali, metabolici e psicologici (21-23). Ne deriva la necessità di strategie integrate, capaci di agire in maniera sinergica sui diversi

fattori che contribuiscono alla sintomatologia. In questo contesto si inserisce Agrigenina®, una formulazione nutraceutica multicomponente a base di estratti vegetali (corteccia di *Cinchona*, radici di Cicoria e Genziana, *Griffonia simplicifolia*, *Vitex agnus-castus*), progettata per agire contemporaneamente sui diversi meccanismi alla base dei sintomi premestruali. La sua efficacia è stata valutata in uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco, della durata di sei mesi, che ha coinvolto 120 donne tra i 18 e i 46 anni. I risultati sono stati misurati attraverso il questionario validato PSST (17). Uno degli aspetti più innovativi dello studio è stata la valutazione del senso di fame, un sintomo frequentemente riportato ma finora poco approfondito come parametro autonomo negli studi clinici. Dopo tre mesi di trattamento, il senso di fame si è ridotto del 59,1%, un risultato di particolare rilievo perché dimostra un miglioramento significativo nel controllo dell'appetito e della cosiddetta fame emotiva, tipica della fase premestruale. Questo dato è coerente con il meccanismo d'azione dei composti amari presenti nella formulazione, in grado di attivare i recettori TAS2R lungo il tratto gastrointestinale. Tale attivazione favorisce il rilascio di ormoni come CCK e GLP-1, che svolgono un ruolo chiave nella regolazione della sazietà e nel controllo dell'assunzione di cibo, contribuendo a ridurre gli episodi di fame compulsiva (24,25). Il miglioramento riscontrato è andato ben oltre il semplice controllo della fame. L'intero quadro sintomatologico ha mostrato un miglioramento progressivo e significativo: il punteggio totale del PSST si è ridotto del 18,3% nel primo mese, del 30,7% nel secondo e del 36,6% nel terzo. I benefici più significativi hanno interessato la sfera emotiva, con una riduzione marcata dell'irritabilità (-46,7%) e dell'ansia (-45,9%), entrambe quasi dimezzate rispetto ai valori iniziali. Anche umore depresso, instabilità emotiva e difficoltà di concentrazione sono migliorati in modo evidente, con un beneficio concreto sulla qualità della vita. Parallelamente, è stata osservata una riduzione significativa dei sintomi fisici, tra cui dolorabilità mammaria, cefalea, dolori muscolari e articolari e gonfiore addominale. Questi risultati appaiono strettamente correlati alla sinergia dei componenti presenti nella formulazione.

Vitex agnus-castus contribuisce al riequilibrio neuroendocrino attraverso la modulazione dell'attività dopaminergica e dei livelli di prolattina, con effetti favorevoli sia sui sintomi fisici sia su quelli emotivi (26). *Griffonia simplicifolia*, ricca di 5-HTP, incrementa invece la produzione di serotonina, favorendo il miglioramento del tono dell'umore e il controllo della fame emotiva (27). È importante evidenziare come la riduzione della fame osservata sia il risultato di un'azione coordinata su più fronti. *Griffonia* e *Vitex* contribuiscono soprattutto a modulare la componente emotiva dell'alimentazione, intervenendo sui circuiti neurochimici che regolano umore e desiderio di cibo.

I composti amari, invece, esercitano la loro azione principalmente a livello gastrointestinale, stimolando i meccanismi fisiologici che regolano il senso di sazietà. Questa doppia azione, centrale e periferica, consente di intervenire sia sulla fame "nervosa" sia su quella metabolica. A ulteriore conferma dell'efficacia del nutraceutico, nel gruppo placebo non è stata osservata alcuna riduzione significativa dei sintomi rispetto ai valori basali, ma solo variazioni irregolari della sintomatologia nel tempo.

Al contrario, il confronto diretto con il gruppo trattato con Agrigenina® ha evidenziato una severità complessiva dei sintomi significativamente più elevata nel placebo, sottolineando in modo chiaro non solo l'assenza di efficacia, ma anche un decorso clinico meno favorevole rispetto al trattamento attivo. Particolarmente rilevante è quanto emerso al termine del follow-up: con la sospensione del trattamento si è assistito a una ricomparsa della sintomatologia, accompagnata da un aumento della fame e del desiderio di cibo e da un peggioramento complessivo dei disturbi emotivi e fisici. Tutte queste evidenze rafforzano in modo sostanziale l'ipotesi che i miglioramenti osservati siano direttamente riconducibili a un'azione fisiologica specifica del nutraceutico sui meccanismi alla base della SPM.

Conclusioni

Nel complesso, i risultati ottenuti evidenziano il potenziale effetto benefico di Agrigenina®, un nutraceutico multicomponente formulato con una combinazione mirata di estratti vegetali, come strategia nutraceutica

efficace e ben tollerata, per il controllo del senso di fame e dei sintomi emotivi e fisici associati alla SPM.

L'utilizzo combinato di questi estratti è in grado di intervenire simultaneamente sui diversi aspetti della sindrome, inclusi i sintomi emotivi e fisici, nonché le alterazioni dell'appetito frequentemente riportate nel corso del ciclo mestruale.

I miglioramenti osservati si sono inoltre riflessi sulle attività quotidiane, relazioni sociali e familiari, determinando un effetto positivo complessivo sul benessere e sulla qualità della vita delle partecipanti.

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano il Prof. Martino Recchia per la consulenza statistica.

Bibliografia

1. Frey Nascimento A, Gaab J, Kirsch I et al. Open-label placebo treatment of women with premenstrual syndrome: study protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020;10(2):e032868.
2. Yesildere Saglam H, Orsal O. Effect of exercise on premenstrual symptoms: a systematic review. *Complement Ther Med*. 2020;48:102272.
3. Rosenfeld R, Livne D, Nevo O et al. Hormonal and volume dysregulation in women with premenstrual syndrome. *Hypertension*. 2008;51(4):1225-1230.
4. Dang N, Khalil D, Sun J et al. Waist circumference and its association with premenstrual food craving: the PHASE longitudinal study. *Front Psychiatry*. 2022;13:784316.
5. Modzelewski S, Oracz A, Żukow X et al. Premenstrual syndrome: new insights into etiology and review of treatment methods. *Front Psychiatry*. 2024;15:1363875.
6. Descamps-Solà M, Vilalta A, Jalsevac F et al. Bitter taste receptors along the gastrointestinal tract: comparison between humans and rodents. *Front Nutr*. 2023;10:1215889.
7. Schiano E, Iannuzzo F, Stornaiuolo M et al. Gengricin®: a nutraceutical formulation for appetite control and therapeutic weight management in adults who are overweight/obese. *Int J Mol Sci*. 2024;25(5):2596.
8. Nappi A, Murolo M, Cicatiello AG et al. Thyroid hormone receptor isoforms alpha and beta play convergent roles in muscle physiology and metabolic regulation. *Metabolites*. 2022;12(5):405.

9. Nazhand A, Durazzo A, Lucarini M et al. Beneficial properties and sustainable use of a traditional medicinal plant: *Griffonia simplicifolia*. *Challenges*. 2024;15(1):14.
10. Rondanelli M, Klersy C, Iadarola P et al. Satiety and amino-acid profile in overweight women after a new treatment using a natural plant extract sublingual spray formulation. *Int J Obes*. 2009;33(10):1174-1182.
11. Emanuele E, Bertona M, Minoretta P, Geroldi D. An open-label trial of L-5-hydroxytryptophan in subjects with romantic stress. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010;31(5):663-666.
12. Rafieian-Kopaei M, Movahedi M. Systematic review of premenstrual, postmenstrual and infertility disorders of *Vitex agnus castus*. *Electron Physician*. 2017;9(1):3685-3689.
13. Souto EB, Durazzo A, Nazhand A et al. *Vitex agnus-castus* L.: main features and nutraceutical perspectives. *Forests*. 2020;11(7):761.
14. Verkaik S, Kamperman AM, Van Westrhenen R, Schulte PFJ. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of *Vitex agnus castus*: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(2):150-166.
15. Cerqueira RO, Frey BN, Leclerc E, Brietzke E. *Vitex agnus castus* for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Womens Ment Health*. 2017;20(6):713-719.
16. Csupor D, Lantos T, Hegyi P et al. *Vitex agnus-castus* in premenstrual syndrome: a meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. *Complement Ther Med*. 2019;47:102190.
17. Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch Womens Ment Health*. 2003;6(3):203-209.
18. A DM, K S, A D, Sattar K. Epidemiology of premenstrual syndrome (PMS) – a systematic review and meta-analysis study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(2):106-109.
19. Ryu A, Kim TH. Premenstrual syndrome: a mini review. *Maturitas*. 2015;82(4):436-440.
20. Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28:39-53.
21. Abdollahi R, Abiri B, Sarbakhsh P et al. The effect of vitamin D supplement consumption on premenstrual syndrome in vitamin D-deficient young girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Complement Med Res*. 2019;26(5):336-342.
22. Ahmadi M, Khansary S, Parsapour H et al. The effect of zinc supplementation on the improvement of premenstrual symptoms in female university students: a randomized clinical trial study. *Biol Trace Elem Res*. 2023;201(2):559-566.
23. Siahbazi S, Behboudi-Gandevani S, Moghaddam-Banaem L, Montazeri A. Effect of zinc sulfate supplementation on premenstrual syndrome and health-related quality of life: clinical randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol*. 2017;43(5):887-894.
24. Lang R, Lang T, Dunkel A et al. Overlapping activation pattern of bitter taste receptors affect sensory adaptation and food perception. *Front Nutr*. 2022;9:1082698.
25. Meyerhof W, Batram C, Kuhn C et al. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem Senses*. 2010;35(2):157-170.
26. Shaw S, Wyatt K, Campbell J et al. *Vitex agnus castus* for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(3):CD004632.
27. Maffei ME. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): natural occurrence, analysis, biosynthesis, biotechnology, physiology and toxicology. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):181.

AUTORI

A. Colletti^{1,2},
M. Pellizzato²,
M.C. Ruiz-Aracil³,
G. Cravotto^{1,2}

Dipartimento di Scienza
e Tecnologia del Farmaco,
Università di Torino
Società Italiana dei Formulatori
di Nutraceutici (SIFNut), Treviso
MARENOSTRUMTECH, Alicante
(Spagna)
✉ alessandro.colletti@unito.it

Dispepsia funzionale come disturbo multidimensionale dell'interazione intestino-cervello

Complessità fisiopatologica e rationale per interventi multi-target

ABSTRACT

Functional dyspepsia as a multidimensional disorder of gut-brain interaction

Pathophysiological complexity and rationale for multi-target interventions

Functional dyspepsia (FD) is a highly prevalent disorder of gut-brain interaction, characterized by chronic upper gastrointestinal symptoms in the absence of identifiable organic disease. Its pathophysiology is multifactorial and includes impaired gastric accommodation, delayed gastric emptying, visceral hypersensitivity, low-grade mucosal inflammation, oxidative stress, and alterations in gut-brain signaling – factors that may limit the effectiveness of pharmacological therapies targeting single mechanisms. Certain botanical extracts have been proposed as potential multi-target nutraceutical strategies due to the presence of phytocomplexes containing bioactive compounds capable of simultaneously modulating several of the pathophysiological mechanisms involved in functional dyspepsia. This work examined the mechanistic and clinical evidence related to three botanicals traditionally used to support digestive function (*Zingiber officinale*, *Cynara scolymus*, and *Citrus limon*) and characterized a multicomponent botanical extract derived from these species (DyspepCyn®). The physicochemical behavior of the formulation was evaluated through solubility testing in simulated gastrointestinal fluids and antioxidant activity assays (ORAC and DPPH). In addition, a retrospective observational analysis was conducted in 40 patients with functional dyspepsia treated for 15 days in routine clinical practice.

The formulation showed good dispersion and solubility in simulated gastrointestinal media (≈ 700 – 800 mg/100 mL) and measurable antioxidant activity (ORAC: $365 \mu\text{mol TE/g}$; DPPH EC_{50} : $32 \mu\text{g/mL}$). In the real-world clinical setting, treatment was associated with a significant reduction in the Leeds Dyspepsia Questionnaire score with both 500 mg/day (-3.9 ± 2.1) and 1000 mg/day (-6.6 ± 2.6 ; $p < 0.001$), with greater improvement observed at the higher dose ($p = 0.002$).

These findings suggest a potential role for this botanical combination as a multi-target nutraceutical strategy in FD, warranting further controlled clinical studies.

PAROLE CHIAVE

Zenzero
Carciofo
Estratto di limone
Motilità gastrica
Dispepsia

RIASSUNTO

La dispepsia funzionale (FD) è un disturbo dell'interazione intestino-cervello altamente prevalente, caratterizzato da sintomi cronici del tratto gastrointestinale superiore in assenza di patologia organica. La fisiopatologia è multifattoriale e comprende alterata accomodazione gastrica, ritardato svuotamento gastrico, ipersensibilità viscerale, infiammazione mucosale di basso grado, stress ossidativo e alterazioni della segnalazione intestino-cervello, fattori che possono limitare l'efficacia di terapie farmacologiche mirate a singoli bersagli. Alcuni estratti botanici sono stati proposti come potenziali strategie nutraceutiche multi-target, grazie alla presenza di fitocomplessi contenenti composti bioattivi in grado di modulare simultaneamente diversi meccanismi fisiopatologici coinvolti nella dispepsia funzionale. Questo lavoro ha esaminato le evidenze meccanicistiche e cliniche relative a tre botanicals tradizionalmente utilizzati per il supporto digestivo (*Zingiber officinale*, *Cynara scolymus* e *Citrus limon*) e ha caratterizzato un estratto botanico multicomponente derivato da queste specie (DyspepCyn®). Il comportamento fisico-chimico della formulazione è stato valutato mediante test di solubilità in fluidi gastrointestinali simulati e saggi di attività antiossidante (ORAC e DPPH). Inoltre, è stata condotta un'analisi osservazionale retrospettiva su 40 pazienti con dispepsia funzionale trattati per 15 giorni nella pratica clinica. La formulazione ha mostrato buona dispersione e solubilità nei mezzi gastrointestinali simulati ($\approx 700-800$ mg/100 mL) e attività antiossidante misurabile (ORAC 365 $\mu\text{mol TE/g}$; DPPH EC_{50} 32 $\mu\text{g/mL}$). Nel contesto clinico reale, il trattamento è stato associato a una riduzione significativa del punteggio Leeds Dyspepsia Questionnaire sia con 500 mg/die ($-3,9 \pm 2,1$) sia con 1000 mg/die ($-6,6 \pm 2,6$; $p < 0,001$), con maggiore miglioramento al dosaggio più elevato ($p = 0,002$). Questi dati suggeriscono un potenziale ruolo della combinazione botanica come strategia nutraceutica multi-target nella FD, meritevole di ulteriori studi clinici controllati.

Introduzione

La dispepsia funzionale (FD) è un disturbo altamente prevalente dell'interazione intestino-cervello, caratterizzato da sintomi cronici o ricorrenti del tratto gastrointestinale superiore in assenza di patologie strutturali identificabili alle indagini diagnostiche di routine (1). Attualmente è classificata nel framework Rome IV come un prototipo dei disturbi dell'interazione intestino-cervello, riflettendo l'integrazione tra disfunzioni gastrointestinali periferiche e disregolazione del sistema nervoso centrale, piuttosto che una condizione esclusivamente funzionale o psicosomatica. Secondo studi epidemiologici basati sulla popolazione, la FD interessa circa il 10-20% della popolazione generale mondiale, rappresentando uno dei più comuni disturbi gastrointestinali funzionali nella pratica clinica (2). Nonostante l'elevata prevalenza, la FD rimane spesso sottodiagnosticata e sottotrattata, contribuendo a percorsi assistenziali ritardati e a un controllo subottimale dei sintomi (3).

I criteri Rome IV definiscono la FD come la presenza di uno o più dei seguenti sintomi: pienezza postprandiale, sazietà precoce, dolore epigastrico, bruciore epigastrico, con insorgenza dei sintomi almeno sei mesi prima della diagnosi e persistenza negli ultimi tre mesi (4). Tali criteri enfatizzano la cronicità dei sintomi e l'esclusione di patologie organiche, pur riconoscendo la limitata correlazione tra il carico sintomatologico e i riscontri oggettivi. Sulla base del raggruppamento dei sintomi, la FD è ulteriormente suddivisa in due principali sottotipi clinici: la postprandial distress syndrome (PDS), caratterizzata prevalentemente da sintomi correlati ai pasti, e l'epigastric pain syndrome (EPS), dominata da dolore o bruciore epigastrico (3). È importante sottolineare che la sovrapposizione tra PDS ed EPS è frequente nella pratica clinica reale, supportando ulteriormente il concetto di FD come continuum piuttosto che come fenotipi clinici rigidamente distinti (3).

Nonostante la sua natura benigna dal punto di vista strutturale, la dispepsia funzionale è associata a una

significativa compromissione della qualità della vita, a una riduzione della produttività lavorativa e a un aumento dell'utilizzo delle risorse sanitarie, determinando un rilevante burden socio-economico (1). La compromissione della qualità della vita nella dispepsia funzionale è sostanziale ed è stata dimostrata essere comparabile a quella osservata nelle malattie gastrointestinali croniche; sia la FD sia le malattie infiammatorie intestinali in remissione sono infatti associate a un persistente carico fisico e psicologico nonostante l'assenza di patologia strutturale attiva (3). Il decorso cronico e recidivante della FD conduce frequentemente all'insoddisfazione dei pazienti nei confronti delle terapie convenzionali e a frequenti cambiamenti tra differenti trattamenti farmacologici (3). Questa insoddisfazione terapeutica riflette sia l'eterogeneità dei meccanismi patogenetici sottostanti sia la limitata capacità dei farmaci a singolo bersaglio di fornire un sollievo sintomatologico duraturo. La fisiopatologia della FD è complessa, multifattoriale e non completamente compresa, e coinvolge un'intricata interazione tra disturbi della motilità gastrointestinale, ipersensibilità viscerale, alterazioni della segnalazione intestino-cervello, infiammazione di basso grado, compromissione dell'integrità mucosale e fattori psicosociali (3). Questi meccanismi non sono mutuamente esclusivi e frequentemente coesistono nello stesso paziente, contribuendo alla variabilità dei sintomi e alla fluttuazione dell'espressione clinica nel tempo. Nessun singolo meccanismo patogenetico è in grado di spiegare completamente l'eterogeneità dei sintomi osservati nella FD, supportando il concetto di disturbo a spettro piuttosto che di singola entità patologica (5). Questo cambiamento di paradigma ha implicazioni rilevanti per le strategie terapeutiche, favorendo approcci personalizzati e multi-target rispetto ad algoritmi terapeutici uniformi.

Uno dei meccanismi fisiopatologici più costantemente riportati nella FD è la compromissione dell'acomodazione gastrica al pasto, fenomeno particolarmente prevalente nei pazienti con postprandial distress syndrome (2). Fisiologicamente, l'acomodazione gastrica è mediata da un riflesso vagovagale che coinvolge il rilassamento del fondo gastrico dipendente dall'ossido nitrico; la disfunzione di questo pathway è stata

ripetutamente documentata nella FD. Il difettoso rilassamento del fondo gastrico determina un aumento della pressione intragastrica dopo l'assunzione di cibo, contribuendo alla comparsa di sazietà precoce e pienezza postprandiale (3). Questa risposta motoria gastrica anomala è stata dimostrata mediante tecniche barostatiche e metodiche di imaging sia nella popolazione adulta sia in quella pediatrica. La compromissione dell'acomodazione gastrica mostra una correlazione più forte con la genesi dei sintomi rispetto al solo ritardo dello svuotamento gastrico (6).

Anche il ritardato svuotamento gastrico è stato identificato in una quota di pazienti con dispepsia funzionale, sebbene la sua prevalenza vari considerevolmente tra gli studi, con stime comprese tra il 20% e il 50% (7). Sebbene il ritardo dello svuotamento gastrico da solo non correli pienamente con la gravità dei sintomi, esso può contribuire all'esacerbazione dei sintomi postprandiali, tra cui nausea, gonfiore e pienezza, in particolare quando associato a un'acomodazione gastrica compromessa (3). L'ipersensibilità viscerale rappresenta un'altra componente chiave della fisiopatologia della dispepsia funzionale (FD), caratterizzata da una percezione amplificata degli stimoli gastrici fisiologici (6). I pazienti con dispepsia funzionale presentano frequentemente soglie ridotte di discomfort o dolore durante la distensione gastrica, suggerendo alterazioni dell'elaborazione sensoriale sia a livello periferico sia a livello centrale (6). Evidenze emergenti implicano la sensibilizzazione delle vie afferenti gastriche, inclusi i canali del potenziale recettoriale transiente (TRP) e alterazioni della segnalazione dei neurotrasmettitori, come meccanismi coinvolti nella mediazione di questa ipersensibilità.

Questa aumentata sensibilità può amplificare i normali processi digestivi trasformandoli in sintomi percepiti come disturbanti, anche in assenza di significative anomalie della motilità (8).

L'infiammazione duodenale di basso grado è emersa come un meccanismo cruciale nello sviluppo e nella persistenza della FD (9). Studi istologici hanno dimostrato un aumento dell'infiltrazione di eosinofili e mastociti nella mucosa duodenale dei pazienti con FD, in particolare in quelli con sindrome da distress postprandiale (10).

Queste alterazioni immunitarie sono spesso accompagnate da modificazioni dei profili citochinici e da fenomeni di cross-talk neuroimmunitario, suggerendo un ruolo attivo dell'attivazione immunitaria mucosale nella genesi dei sintomi.

Le cellule immunitarie rilasciano mediatori in grado di modulare la funzione dei nervi enterici, la permeabilità epiteliale e l'attività della muscolatura liscia, collegando così l'attivazione immunitaria alla comparsa dei sintomi (10).

Alterazioni dell'integrità della mucosa duodenale e un aumento della permeabilità intestinale sono stati inoltre descritti nella dispepsia funzionale, potenzialmente facilitando la penetrazione di antigeni luminali e l'attivazione immunitaria (11). La compromissione delle proteine delle tight junction e l'aumentata esposizione ad antigeni alimentari o acidi biliari sono stati proposti come principali fattori responsabili di questa disfunzione della barriera. Tale alterazione della funzione barriera può contribuire al mantenimento di un'inflammatione cronica di basso grado e a una segnalazione sensoriale anomala nel tratto gastrointestinale superiore (12).

L'asse intestino-cervello svolge un ruolo centrale nella patogenesi della FD, e un numero crescente di evidenze supporta l'esistenza di una comunicazione bidirezionale disfunzionale tra il tratto gastrointestinale e il sistema nervoso centrale (12). Fattori psicologici quali ansia, depressione e stress sono altamente prevalenti nei pazienti con FD e hanno dimostrato di influenzare la percezione dei sintomi, la gravità della malattia e la risposta al trattamento (13). Studi di neuroimaging funzionale supportano ulteriormente la presenza di un'alterata elaborazione centrale dei segnali viscerali nella FD, coinvolgendo regioni cerebrali associate alla modulazione del dolore e alla regolazione emotiva (15).

Lo stress ossidativo ha recentemente attirato crescente attenzione come ulteriore contributo alla fisiopatologia della dispepsia funzionale (14).

Un aumento del carico ossidativo può compromettere i meccanismi di difesa della mucosa gastrica, alterare la funzione neuromuscolare e promuovere uno stato infiammatorio di basso grado, contribuendo così all'amplificazione dei sintomi dispeptici (17).

Modelli sperimentali suggeriscono che lo stress ossidativo possa interferire direttamente con la segnalazione mediata dall'ossido nitrico (NO) e con i meccanismi di rilassamento della muscolatura liscia, fornendo un possibile collegamento meccanicistico con la compromissione dell'accomodazione gastrica (15).

Sebbene le evidenze cliniche rimangano ancora limitate, le strategie antiossidanti vengono sempre più esplorate come possibili approcci adiuvanti nella gestione della FD (18).

Gli attuali trattamenti farmacologici per la dispepsia funzionale, inclusi gli inibitori della pompa protonica, i pro-cinetici e i neuromodulatori, forniscono generalmente un sollievo sintomatologico solo modesto e sono spesso associati a limitata efficacia nel lungo periodo o a problemi di tollerabilità (7). Le metanalisi riportano costantemente dimensioni dell'effetto da piccole a moderate, con una quota significativa di pazienti che rimane sintomatica nonostante una terapia ottimizzata (16). Di conseguenza, vi è un crescente interesse verso approcci terapeutici multi-target in grado di affrontare i meccanismi fisiopatologici eterogenei alla base della FD.

In questo contesto, gli interventi nutraceutici e fitoterapici hanno attirato crescente attenzione grazie ai loro meccanismi d'azione pleiotropici, al favorevole profilo di sicurezza e alla capacità potenziale di modulare simultaneamente la motilità gastrointestinale, la sensibilità viscerale, l'inflammatione e lo stress ossidativo. Tali approcci sono coerenti con il paradigma emergente di una gestione dei disturbi dell'interazione intestino-cervello orientata ai meccanismi fisiopatologici e centrata sul paziente. Tra questi, gli estratti standardizzati di zenzero (*Zingiber officinale*) e carciofo (*Cynara scolymus*) rappresentano candidati promettenti per la gestione integrata della FD, sulla base sia dell'uso tradizionale sia delle evidenze cliniche emergenti (17).

L'obiettivo di questo lavoro è esplorare un nuovo approccio nutraceutico alla FD basato sull'utilizzo combinato di zenzero, limone e carciofo, descrivendo i loro possibili effetti complementari sulla motilità gastrica, sulla sensibilità viscerale, sull'inflammatione di basso grado, sullo stress ossidativo e sulla modulazione dell'asse intestino-cervello.

Metodologia della revisione

Scopo e disegno della revisione

Il presente lavoro è stato concepito come una revisione narrativa mirata finalizzata a valutare criticamente le evidenze meccanicistiche e cliniche a supporto dell'utilizzo di specifici estratti botanici nella gestione della dispepsia funzionale (FD). Piuttosto che fornire una panoramica esaustiva di tutti i nutraceutici proposti per i sintomi dispeptici, la revisione si concentra specificamente su *Cynara scolymus* (carciofo), *Zingiber officinale* (zenzero) e *Citrus limon* (limone). La selezione di queste botaniche è stata guidata da un'ipotesi meccanicistica ed è basata sulla complementarità dei loro meccanismi d'azione nel modulare domini fisiopatologici chiave implicati nella FD, tra cui disfunzione motoria gastrica, alterazioni dei processi digestivi, ipersensibilità viscerale, infiammazione di basso grado e stress ossidativo. Questo approccio mirato è stato adottato per consentire un'analisi più approfondita, sotto il profilo meccanicistico e clinicamente rilevante, di una strategia fitoterapica multi-target.

Strategia di ricerca della letteratura

È stata condotta una strategia di ricerca sistematica per identificare studi sperimentali, clinici e meccanicistici che valutassero gli effetti di *Cynara scolymus*, *Zingiber officinale* e *Citrus limon* nel contesto della dispepsia funzionale e dei disturbi del tratto gastrointestinale superiore. Le ricerche elettroniche sono state effettuate nelle banche dati MEDLINE (tramite PubMed), Scopus, Web of Science e nel Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), dalla data di istituzione del database fino a febbraio 2026. La strategia di ricerca ha incluso combinazioni dei seguenti termini: “functional dyspepsia”, “upper gastrointestinal symptoms”, “gastric emptying”, “gastric accommodation”, “visceral hypersensitivity”, “oxidative stress”, “ginger”, “*Zingiber officinale*”, “artichoke”, “*Cynara scolymus*”, “lemon”, “*Citrus limon*”, “nutraceutical”, “phytotherapy”, “dietary supplement”, “clinical trial”, e “human”.

Sono stati considerati esclusivamente articoli pubblicati in lingua inglese e su riviste sottoposte a revisione tra pari (peer-reviewed). Quando più pubblicazioni facevano

riferimento a set di dati sovrapponibili, è stata selezionata la versione più completa o più recente dello studio.

Selezione degli studi e screening dei dati

Tutti i lavori identificati sono stati inizialmente sottoposti a screening mediante titolo e abstract al fine di valutarne la rilevanza. Gli studi sono stati considerati eleggibili se investigavano almeno una delle botaniche selezionate e riportavano dati relativi alla motilità gastrointestinale, alla funzione digestiva, al sollievo dei sintomi dispeptici, allo stress ossidativo, ai pathway infiammatori o alla tollerabilità.

Sia gli studi preclinici sia quelli clinici sono stati presi in considerazione per ottenere indicazioni sui meccanismi d'azione, mentre i trial clinici, gli studi osservazionali e le revisioni di elevata qualità sono stati prioritariamente considerati per la valutazione degli outcome clinicamente rilevanti. Particolare attenzione è stata riservata agli studi pubblicati negli ultimi cinque anni, al fine di garantire l'attualità delle evidenze, soprattutto per quanto riguarda gli aspetti epidemiologici e fisiopatologici della dispepsia funzionale.

Estrazione dei dati e sintesi delle evidenze

Per ciascuna botanica selezionata sono stati estratti dati relativi alla composizione fitochimica, alle proprietà farmacodinamiche, ai meccanismi d'azione proposti, all'efficacia clinica sui sintomi dispeptici e ai profili di sicurezza o tollerabilità. Particolare attenzione è stata dedicata agli studi che riportavano outcome rilevanti per la fisiopatologia della dispepsia funzionale, inclusi effetti sulla motilità gastrica, sui processi digestivi, sulla sensibilità viscerale, sui pathway infiammatori e sullo stress ossidativo.

Le evidenze sono state sintetizzate qualitativamente e organizzate secondo i principali domini meccanicistici rilevanti per la dispepsia funzionale. Gli studi preclinici sono stati considerati principalmente a supporto delle ipotesi meccanicistiche, mentre i trial clinici e gli studi osservazionali sono stati utilizzati per contestualizzare la potenziale rilevanza traslazionale dei risultati.

Dopo una panoramica sulla patogenesi della dispepsia funzionale, le botaniche selezionate vengono discusse individualmente, integrando le caratteristiche fitochimiche, le evidenze meccanicistiche e i risultati clinici disponibili, al fine di fornire una prospettiva traslazionale sul loro potenziale ruolo nella gestione della dispepsia funzionale.

Metodi analitici

Caratterizzazione fisico-chimica e preparazione della formulazione

La formulazione botanica DyspepCyn® consiste in una miscela standardizzata di estratto di foglie di *Cynara scolymus* L., estratto di rizoma di *Zingiber officinale* Roscoe ed estratto di buccia di *Citrus limon* (L.). Ciascun estratto è stato ottenuto a partire da materiale vegetale essiccato mediante processi controllati di estrazione con solvente, seguiti da concentrazione ed essiccamento al fine di ottenere estratti in polvere fine idonei all'impiego nutraceutico. Il processo estrattivo ha seguito procedure industriali convenzionali comunemente utilizzate per la preparazione di estratti botanici. In sintesi, i materiali vegetali sono stati sottoposti a macinazione e successiva estrazione con solvente, seguite da filtrazione e concentrazione dell'estratto liquido ottenuto. Per gli estratti di rizoma di *Zingiber officinale* e di buccia di *Citrus limon* è stata utilizzata un'estrazione idroetanolica, mentre per le foglie di *Cynara scolymus* è stata adottata un'estrazione acquosa, in accordo con i differenti profili di polarità dei fitochimici target.

Gli estratti concentrati sono stati successivamente convertiti in forme in polvere stabili mediante spray drying, una tecnica ampiamente utilizzata nella produzione di ingredienti nutraceutici di origine botanica. Durante questo processo, l'estratto liquido viene atomizzato all'interno di una camera di essiccazione riscaldata, consentendo una rapida evaporazione del solvente e la formazione di particelle fini di polvere, generalmente recuperate mediante separazione ciclonica. La maltodestrina è stata utilizzata come carrier tecnologico durante lo spray drying per migliorare la stabilità della polvere e facilitare la gestione e la manipolazione degli estratti finali. Gli estratti ottenuti

presentano una granulometria tale da passare tipicamente attraverso un setaccio da 80 mesh, caratteristica che ne favorisce la dispersione nei mezzi acquosi.

Gli estratti impiegati nella formulazione sono preparazioni botaniche standardizzate che forniscono specifici marker fitochimici caratteristici, tra cui i gingeroli in *Zingiber officinale*, i derivati degli acidi caffeoilchinici come la cinarina in *Cynara scolymus* e i flavonoidi agrumari espressi come equivalenti di esperidina in *Citrus limon*. Tali composti marker sono utilizzati come indicatori di qualità per garantire la costanza tra i lotti e la riproducibilità delle preparazioni botaniche.

La materia prima DyspepCyn®, di proprietà di KEMIKOS, è stata prodotta da MARENOSTRUMTECH (Bigastro, Alicante, Spagna), azienda specializzata nella produzione di estratti botanici mediterranei operante secondo Good Manufacturing Practices (GMP) e dotata di Sistema di Gestione della Qualità certificato ISO 9001. Gli estratti botanici standardizzati costituenti DyspepCyn® sono stati successivamente miscelati per ottenere una miscela botanica omogenea destinata alla somministrazione orale.

La preparazione galenica finale (capsule contenenti 500 mg di DyspepCyn®) e il confezionamento sono stati eseguiti in conformità con il Sistema di Gestione della Qualità ISO 9001:2015.

Valutazione della solubilità

Per valutare il comportamento fisico-chimico della formulazione dopo somministrazione orale, sono stati condotti studi di solubilità qualitativi e semi-quantitativi in mezzi acquosi e in fluidi gastrointestinali simulati in grado di riprodurre le condizioni fisiologiche del tratto gastrointestinale umano.

Sono stati utilizzati i seguenti mezzi Biorelevant® disponibili in commercio:

- fluido gastrico simulato in condizioni di digiuno (FaSGF);
- fluido gastrico simulato in condizioni postprandiali (FeSGF);
- fluido intestinale simulato in condizioni di digiuno (FaSIF);
- fluido intestinale simulato in condizioni postprandiali (FeSIF).

Tutti i mezzi sono stati preparati secondo le istruzioni del produttore e utilizzati in volumi coerenti con le condizioni fisiologiche gastrointestinali riportate in letteratura. Il comportamento di solubilità è stato valutato mediante ispezione visiva della dispersione, della torbidità e di eventuali fenomeni di precipitazione dopo agitazione fino al raggiungimento delle condizioni di equilibrio.

Valutazione della solubilità in mezzi acquosi

Una valutazione preliminare della solubilità è stata effettuata in acqua purificata a temperatura ambiente utilizzando un metodo di aggiunta progressiva. Quantità crescenti di DyspepCyn® (100-1000 mg) sono state aggiunte a 100 mL di acqua sotto agitazione moderata. Dopo ciascuna aggiunta, il sistema è stato lasciato raggiungere l'equilibrio visivo prima di introdurre l'incremento successivo.

Il comportamento di solubilità è stato valutato qualitativamente mediante l'osservazione di:

- limpidezza della soluzione;
- formazione di torbidità;
- presenza di particelle in sospensione;
- fenomeni di precipitazione.

Questo approccio sperimentale è comunemente utilizzato per la caratterizzazione preliminare di estratti botanici complessi, nei quali la dissoluzione completa può essere influenzata dall'eterogeneità della composizione fitochimica.

Valutazione della solubilità in condizioni gastriche simulate

Le condizioni gastriche simulate sono state riprodotte utilizzando fluido gastrico simulato in condizioni di digiuno (FaSGF) e fluido gastrico simulato in condizioni postprandiali (FeSGF).

Per la simulazione delle condizioni gastriche a digiuno sono stati utilizzati 60 mL di FaSGF, al fine di riprodurre il volume basale dei fluidi gastrici. Sono stati inoltre aggiunti 100 mL di acqua purificata per simulare l'ingestione di liquidi durante la deglutizione della capsula.

Per la simulazione delle condizioni gastriche postprandiali sono stati utilizzati circa 250 mL di FeSGF, integrati

con 100 mL di acqua e con un simulatore di pasto proteico contenente 30 g di proteine.

DyspepCyn® è stato testato ai dosaggi di 250 mg, 500 mg e 1000 mg, corrispondenti all'intervallo di dosi utilizzato nello sviluppo clinico della formulazione. Il comportamento di dissoluzione è stato monitorato visivamente nel tempo, valutando la dispersione e l'eventuale formazione di sospensioni o fenomeni di precipitazione. Ciascun esperimento è stato condotto in triplicato.

Valutazione della solubilità in condizioni intestinali simulate

Le condizioni intestinali simulate sono state riprodotte utilizzando fluido intestinale simulato in condizioni di digiuno (FaSIF) e fluido intestinale simulato in condizioni postprandiali (FeSIF). A causa della variabilità dei volumi intestinali nelle condizioni fisiologiche, è stato adottato un approccio di solubilità progressiva analogo a quello utilizzato per i mezzi acquosi.

Quantità crescenti di DyspepCyn® (100-1000 mg) sono state aggiunte a 100 mL di FaSIF o FeSIF sotto agitazione moderata. Il comportamento di solubilità è stato valutato qualitativamente osservando la limpidezza della soluzione e l'eventuale presenza di torbidità o precipitazione. Ogni condizione sperimentale è stata ripetuta tre volte al fine di confermare la riproducibilità dei risultati.

Valutazione della capacità antiossidante

L'inclusione dei saggi antiossidanti nel framework metodologico è stata finalizzata a supportare il razionale meccanicistico dello studio. Un numero crescente di evidenze sperimentali e cliniche suggerisce infatti che lo stress ossidativo possa contribuire alla compromissione dei meccanismi di difesa della mucosa gastrica, all'alterazione della segnalazione neuromuscolare e alla presenza di infiammazione di basso grado nei disturbi dell'interazione intestino-cervello (3).

Pertanto, la caratterizzazione del potenziale antiossidante di DyspepCyn® è stata ritenuta rilevante per contestualizzare il possibile contributo dell'attività fitochimica alla modulazione della fisiopatologia della dispepsia funzionale.

Saggio ORAC (*Oxygen Radical Absorbance Capacity*)

La capacità antiossidante di DyspepCyn® è stata valutata mediante il saggio Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC), un metodo in vitro ampiamente utilizzato per determinare l'attività scavenger degli antiossidanti nei confronti dei radicali perossilici (ROO), specie reattive dell'ossigeno rilevanti nei processi di stress ossidativo (18). Il saggio si basa sulla generazione controllata di radicali perossilici attraverso la decomposizione termica del 2,2'-azobis(2-amidinopropano) diidrocloreuro (AAPH). Questi radicali promuovono la degradazione ossidativa di una sonda fluorescente (fluoresceina), determinando una progressiva diminuzione dell'intensità di fluorescenza nel tempo (19). In presenza di composti antiossidanti, la degradazione della fluoresceina viene ritardata o inibita. L'effetto protettivo del campione analizzato viene quantificato calcolando l'area sotto la curva (AUC) del decadimento della fluorescenza rispetto a un antiossidante di riferimento (19).

I risultati sono espressi come equivalenti di Trolox (TE), utilizzando Trolox, un analogo idrosolubile della vitamina E, come standard di calibrazione (19).

Il saggio è stato eseguito secondo il metodo ufficiale AOAC 2012.23, validato per la determinazione della capacità antiossidante in alimenti e preparazioni botaniche.

Saggio di scavenging del radicale DPPH

L'attività di scavenging dei radicali liberi di DyspepCyn® è stata inoltre valutata mediante il saggio basato sul radicale 2,2-difenil-1-picrilidrazile (DPPH), un metodo ampiamente utilizzato per lo screening rapido della capacità antiossidante nelle matrici di origine vegetale (20).

Il radicale DPPH è un radicale libero stabile centrato sull'azoto, caratterizzato da un intenso colore viola e da un forte assorbimento a circa 517 nm. In presenza di composti antiossidanti in grado di donare atomi di idrogeno o elettroni, il radicale DPPH viene ridotto, con conseguente diminuzione dell'assorbanza (20). L'attività antiossidante del campione è stata espressa come EC₅₀, definita come la concentrazione di antiossidante necessaria a ridurre del 50% la concentrazione iniziale del radicale DPPH (20).

Analisi osservazionale retrospettiva

Oltre alla revisione della letteratura e alla caratterizzazione analitica della formulazione, è stata condotta un'analisi osservazionale retrospettiva utilizzando dati clinici anonimizzati provenienti dalla pratica clinica reale. I dati sono stati raccolti attraverso la collaborazione di tre farmacie territoriali situate nella provincia di Asti (Italia), che hanno collaborato a un progetto sulla FD con un medico di medicina generale impegnato nella gestione dei disturbi gastrointestinali funzionali. Nell'ambito di questa rete territoriale, i pazienti con sintomi dispeptici vengono frequentemente monitorati tramite schede di follow-up clinico che includono questionari sintomatologici validati. La formulazione DyspepCyn® è stata notificata al Ministero della Salute italiano come integratore alimentare ed è utilizzata nella pratica clinica routinaria per il supporto nella gestione dei sintomi dispeptici. Il prodotto è stato prescritto secondo il giudizio clinico del medico curante e nell'ambito della normale pratica assistenziale, al di fuori di qualsiasi protocollo sperimentale. Sono stati identificati 40 pazienti adulti (18-65 anni) con diagnosi di FD secondo i criteri Rome IV, che avevano ricevuto la formulazione nutraceutica DyspepCyn® in capsule nella pratica clinica routinaria. I dati sono stati estratti retrospettivamente dalle schede di follow-up utilizzate nella pratica clinica.

Sono stati inclusi i pazienti con diagnosi documentata di FD e con disponibilità di dati clinici completi relativi al punteggio Leeds Dyspepsia Questionnaire (LDQ) al basale e dopo il periodo di trattamento osservato. Sono stati esclusi i soggetti con dati clinici incompleti o con diagnosi concomitanti di patologie gastrointestinali organiche note (per esempio ulcera peptica, malattia da reflusso gastroesofageo con necessità di terapia cronica o precedente chirurgia gastrointestinale).

Il numero finale di 40 soggetti corrispondeva alla totalità dei pazienti consecutivi che soddisfacevano i criteri di eleggibilità e per i quali erano disponibili dati clinici completi nel periodo di osservazione considerato. Una numerosità di questo ordine di grandezza è generalmente considerata adeguata negli studi osservazionali esplorativi

sui disturbi gastrointestinali funzionali per rilevare variazioni clinicamente rilevanti nei punteggi sintomatologici validati. Pertanto, il campione analizzato è stato ritenuto appropriato per una valutazione preliminare degli outcome clinici e per l'esplorazione di eventuali differenze associate al dosaggio nella pratica clinica reale.

I pazienti sono stati suddivisi in base al dosaggio giornaliero registrato nella pratica clinica (500 mg o 1000 mg/die). La scelta del dosaggio è stata determinata dal medico prescrittore secondo la pratica clinica routinaria, tenendo conto della severità dei sintomi al basale e delle caratteristiche del paziente. L'assegnazione del dosaggio riflette quindi le modalità prescrittive della pratica clinica reale e non un disegno sperimentale predefinito.

La durata del trattamento osservata era di 15 giorni, coerente con l'utilizzo routinario della formulazione per il controllo dei sintomi dispeptici postprandiali.

L'endpoint principale era rappresentato dalla variazione del punteggio totale del Leeds Dyspepsia Questionnaire (LDQ) tra baseline e giorno 15. Gli endpoint secondari includevano la variazione del Nepean Dyspepsia Index (NDI) come misura della qualità di vita correlata ai sintomi; il miglioramento globale dei sintomi valutato tramite Global Overall Symptom scale (GOS); Global Patient Assessment (GPA) del miglioramento percepito; e l'analisi esplorativa dei domini postprandial distress syndrome (PDS) ed epigastric pain syndrome (EPS). Poiché si trattava di un'analisi retrospettiva basata su dati raccolti nella pratica clinica routinaria, non è stata effettuata alcuna randomizzazione né intervento prospettico e non sono state eseguite procedure diagnostiche aggiuntive per finalità di ricerca. Trattandosi di dati anonimizzati derivanti dalla pratica clinica reale, l'analisi non ha comportato modifiche alla gestione terapeutica dei pazienti.

Analisi statistica

Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software GraphPad Prism (versione 8.0.2; GraphPad Software). Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard (SD), mentre le variabili categoriali sono state riportate come numero assoluto e percentuale.

Il confronto tra i valori basali e quelli osservati al termine del periodo di trattamento all'interno di ciascun gruppo è stato effettuato mediante t-test per dati appaiati. Il confronto tra i gruppi di trattamento (500 mg/die vs 1000 mg/die) è stato effettuato mediante t-test per campioni indipendenti.

Le variazioni dei punteggi dei questionari clinici (Leeds Dyspepsia Questionnaire e Nepean Dyspepsia Index) sono state calcolate come differenza tra il valore al giorno 15 e il valore basale (Δ score). Le differenze tra i gruppi nelle variazioni degli score sono state valutate mediante t-test per campioni indipendenti.

Le variabili categoriali, inclusa la proporzione di pazienti che raggiungevano una condizione di sintomi assenti o minimi alla Global Overall Symptom scale (GOS ≤ 2) e la percentuale di pazienti che riportavano miglioramento alla Global Patient Assessment (GPA), sono state analizzate mediante test χ^2 o test esatto di Fisher, quando appropriato.

Tutti i test statistici sono stati a due code, e un valore di $p < 0,05$ è stato considerato indicativo di significatività statistica.

Risultati meccanicistici e sperimentali

Un numero crescente di evidenze supporta il ruolo dei nutraceutici come strategie complementari o alternative nella gestione della dispepsia funzionale, in particolare nei pazienti con sintomi persistenti o con risposta subottimale alle terapie farmacologiche convenzionali (3).

A differenza dei farmaci a singolo bersaglio, i nutraceutici esercitano frequentemente effetti pleiotropici, modulando simultaneamente la motilità gastrointestinale, la sensibilità viscerale, i pathway infiammatori, lo stress ossidativo e la segnalazione dell'asse intestino-cervello. Revisioni della letteratura e documenti di consenso riconoscono che l'eterogeneità fisiopatologica della dispepsia funzionale limita l'efficacia degli approcci farmacologici monoterapici e supporta il razionale per interventi terapeutici multi-target (3). I nutraceutici, in particolare gli estratti botanici caratterizzati da profili fitochimici ben definiti, hanno quindi suscitato crescente interesse grazie

al loro favorevole profilo di sicurezza, alla loro idoneità per un utilizzo a lungo termine e alla loro coerenza con la crescente preferenza dei pazienti per terapie percepite come “naturali” (21).

In questo contesto, botaniche tradizionalmente utilizzate per il supporto della funzione digestiva sono state sempre più investigate in trial clinici controllati e in contesti di pratica clinica reale, con particolare attenzione ai loro effetti sulla motilità gastrica, sui sintomi postprandiali, sulla nausea, sul gonfiore addominale e sul discomfort epigastrico. Tra queste, zenzero, carciofo e limone sono emersi come candidati promettenti sulla base di evidenze meccanicistiche e cliniche convergenti.

***Zingiber officinale* (Zenzero)**

Zingiber officinale Roscoe rappresenta una delle botaniche più ampiamente studiate nel contesto dei disturbi gastrointestinali, con effetti documentati sulla motilità gastrica, sulla nausea e sui sintomi digestivi del tratto gastrointestinale superiore. Il rizoma contiene numerosi composti bioattivi, tra cui (6)-gingerolo, (8)-gingerolo, (10)-gingerolo, shogaoli, paradoli e zingerone, che contribuiscono alla sua attività farmacologica attraverso molteplici meccanismi rilevanti nella FD. Studi sperimentali hanno dimostrato che lo zenzero e i suoi costituenti fenolici possono stimolare lo svuotamento gastrico e le contrazioni antrali, principalmente attraverso la modulazione dell'attività della muscolatura liscia gastrointestinale e delle vie di segnalazione colinergiche (22,23).

I gingeroli sono stati descritti come in grado di aumentare la motilità gastrica attraverso la stimolazione dei recettori muscarinici e della contrazione della muscolatura liscia calcio-dipendente, oltre a interagire con i recettori serotoninergici (5-HT₃ e 5-HT₄) coinvolti nella regolazione della motilità gastrointestinale e della sensibilità viscerale (24). Inoltre, i costituenti dello zenzero possono attivare i canali del potenziale recettoriale transiente (TRP), in particolare TRPV1, contribuendo alla modulazione della nocicezione viscerale e della segnalazione sensoriale gastrica (25).

Le evidenze cliniche a supporto degli effetti gastrointestinali di *Zingiber officinale* derivano da revisioni sistematiche e studi clinici randomizzati che hanno valutato il

suo impatto sulla motilità gastrica e sui sintomi dispeptici. Una revisione sistematica di trial clinici che hanno investigato lo zenzero nei disturbi gastrointestinali ha concluso che la supplementazione con zenzero (generalmente a dosaggi compresi tra 0,5 e 2 g, somministrato come rizoma in polvere, estratti standardizzati o formulazioni incapsulate) è associata a miglioramenti di sintomi quali nausea, gonfiore e discomfort dispeptico, sebbene la base di evidenze rimanga limitata dal numero relativamente ridotto di studi controllati specificamente rivolti alla FD (26). Uno degli studi clinici meccanicistici più frequentemente citati è stato condotto da Hu et al., che hanno valutato gli effetti acuti dello zenzero sulla motilità gastrica in pazienti con dispepsia funzionale. In questo studio randomizzato crossover che ha incluso 11 pazienti, l'ingestione di 1,2 g di polvere di zenzero ha accelerato significativamente lo svuotamento gastrico, riducendo il tempo di semisvuotamento gastrico rispetto al placebo (T50: 12,3 min vs 16,1 min; $p \leq 0,05$) e aumentando la frequenza delle contrazioni antrali, a supporto di un'azione procinetica diretta sulla funzione motoria gastrica (22).

Studi clinici più recenti hanno esplorato gli effetti di una supplementazione di più lunga durata. In uno studio clinico prospettico condotto su pazienti con diagnosi di dispepsia funzionale secondo i criteri Rome, la supplementazione con zenzero per quattro settimane ha determinato miglioramenti significativi di diversi sintomi dispeptici, tra cui pienezza postprandiale ($p = 0,033$), sazietà precoce ($p = 0,001$), dolore epigastrico ($p < 0,001$) e bruciore epigastrico ($p = 0,003$), suggerendo che lo zenzero possa esercitare effetti clinicamente rilevanti sul burden sintomatologico nei pazienti con FD (27).

Ulteriori studi randomizzati controllati con placebo che hanno valutato estratti standardizzati di zenzero hanno ulteriormente supportato questi risultati.

In questo contesto, un recente trial clinico randomizzato in doppio cieco condotto su 80 pazienti con FD lieve-moderata ha valutato un estratto di zenzero sottoposto a trattamento a vapore (480 mg/die per 12 settimane) e ha riportato miglioramenti significativi dei sintomi. Oltre alla FD, evidenze cliniche provenienti da altri contesti gastrointestinali supportano ulteriormente le proprietà

antiemetiche e gastroprotettive dello zenzero. In particolare, una revisione sistematica e metanalisi che ha incluso 23 RCT per un totale di 1489 pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia ha riportato che la supplementazione con zenzero (≤ 1 g/die per ≥ 4 giorni) era associata a una significativa riduzione dell'incidenza di vomito acuto indotto da chemioterapia (OR 0,30; 95% CI 0,12-0,79; $p = 0,02$), sebbene gli effetti sulla nausea e sul vomito ritardato siano risultati meno consistenti (28). Analogamente, una recente revisione sistematica e meta-analisi che ha incluso 12 RCT per un totale di 1278 donne con nausea e vomito della gravidanza ha riportato che la supplementazione con zenzero, generalmente somministrata a dosi di 1-1,5 g/die per periodi compresi tra 4 giorni e 3 settimane, riduceva significativamente la severità della nausea rispetto al placebo (SMD: -0,57; 95% CI -0,84 a -0,29; $p < 0,001$), mostrando un'efficacia comparabile alla vitamina B6 senza aumentare significativamente gli esiti avversi in gravidanza (29). Lo zenzero è stato inoltre studiato per la prevenzione della nausea e del vomito post-operatori (PONV). Una meta-analisi di 10 RCT comprendente 918 pazienti chirurgici ha evidenziato che la somministrazione orale di zenzero riduceva significativamente la severità della PONV (SMD: -0,247; 95% CI -0,455 a -0,040; $p = 0,019$) (30).

Complessivamente, questi dati clinici indicano che lo zenzero può migliorare i sintomi del tratto gastrointestinale superiore attraverso molteplici meccanismi complementari, tra cui l'accelerazione dello svuotamento gastrico, il potenziamento della contrattilità antrale e la modulazione delle vie sensoriali viscerali. Tali effetti risultano particolarmente rilevanti nei pazienti con postprandial distress syndrome, un sottotipo di dispepsia funzionale caratterizzato da compromissione dell'accomodazione gastrica e ritardo dello svuotamento gastrico. Oltre alla sua attività procinetica, lo zenzero presenta anche proprietà antinfiammatorie e antiossidanti che possono contribuire alla protezione della mucosa. Gingeroli e shogaoli hanno dimostrato di inibire la segnalazione NF- κ B, l'espressione della cicloossigenasi-2 (COX-2) e la produzione di citochine pro-infiammatorie, meccanismi che possono contribuire ad attenuare l'infiammazione mucosale di basso grado implicata nella

fisiopatologia della FD (31). Inoltre, i polifenoli dello zenzero mostrano una significativa attività di scavenging dei radicali liberi, che potrebbe contribuire a contrastare l'alterazione della funzione neuromuscolare gastrica mediata dallo stress ossidativo. A supporto di queste osservazioni meccanicistiche, una revisione sistematica e meta-analisi comprendente 25 studi clinici ha dimostrato che la supplementazione con zenzero riduce significativamente i livelli circolanti di CRP, TNF- α e IL-6, migliorando al contempo i marker di stress ossidativo, tra cui l'aumento della capacità antiossidante totale (TAC) e la riduzione della malondialdeide (MDA), rafforzando ulteriormente le evidenze sull'attività antinfiammatoria e antiossidante dello zenzero nell'uomo (32).

Nel complesso, queste evidenze indicano che lo zenzero esercita effetti multi-meccanicistici rilevanti nella dispepsia funzionale, tra cui il miglioramento della motilità gastrica, la modulazione delle vie sensoriali viscerali e attività antinfiammatorie e antiossidanti. Queste azioni farmacologiche pleiotropiche supportano il razionale per l'inclusione dello zenzero in strategie nutraceutiche multi-target finalizzate ad affrontare la complessa ed eterogenea fisiopatologia della FD.

***Cynara scolymus* (Carciofo)**

L'estratto di foglie di *Cynara scolymus* L. (ALE) è una preparazione botanica standardizzata tradizionalmente utilizzata per supportare la funzione digestiva e sempre più studiata nel contesto dei sintomi dispeptici. ALE è caratterizzato da un profilo fitochimico dominato da acidi cafeoilchinici (per esempio, acido clorogenico e cinarina), flavonoidi (in particolare luteolina e i suoi glicosidi) e lattoni sesquiterpenici (per esempio, cinaropicrina), che nel loro insieme contribuiscono alla sua attività epatobiliare e gastrointestinale (33). Dal punto di vista meccanicistico, ALE mostra effetti coleretici e colagoghi e può supportare la digestione aumentando il flusso biliare e modulando la funzione secretoria epatobiliare, meccanismi plausibilmente rilevanti per sintomi correlati al pasto quali pienezza postprandiale, gonfiore e nausea, frequentemente osservati nella dispepsia funzionale (FD), in particolare nei fenotipi di postprandial distress syndrome (PDS) (17). Inoltre, i polifenoli del carciofo hanno

dimostrato attività antiossidanti e antinfiammatorie in modelli sperimentali, inclusa l'attenuazione della perossidazione lipidica e la modulazione delle vie di segnalazione infiammatorie, fornendo un razionale meccanicistico per possibili effetti protettivi sulla mucosa in condizioni patologiche in cui infiammazione di basso grado e stress ossidativo sono implicati (34).

La FD, in particolare il sottotipo postprandial distress syndrome, è frequentemente associata ad alterazioni dei processi digestivi postprandiali, tra cui compromissione dell'accomodazione gastrica, ritardo dello svuotamento gastrico e modificazioni della secrezione biliare e dell'esposizione duodenale alle secrezioni biliari e pancreatiche, meccanismi che possono contribuire alla comparsa di sintomi quali pienezza postprandiale, gonfiore e sazietà precoce (35).

Le evidenze cliniche nella FD includono un importante trial clinico randomizzato multicentrico. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e condotto in più centri della durata di 6 settimane, Holtmann et al. hanno arruolato 247 pazienti con FD (analisi intention-to-treat su 244 pazienti; 129 trattati con ALE e 115 con placebo) riportando che ALE determinava un miglioramento complessivo dei sintomi significativamente maggiore rispetto al placebo ($8,3 \pm 4,6$ vs $6,7 \pm 4,8$; $p < 0,01$), con buona tollerabilità (36).

I miglioramenti erano particolarmente evidenti nei sintomi di pienezza postprandiale, sazietà precoce, nausea e discomfort addominale superiore, sintomi tipicamente associati a compromissione dell'accomodazione gastrica e alla postprandial distress syndrome. È importante sottolineare che il trattamento ha mostrato una buona tollerabilità e un profilo di sicurezza sovrapponibile al placebo, senza segnalazione di eventi avversi gravi correlati al trattamento.

Ulteriori evidenze cliniche a supporto degli effetti digestivi dell'estratto di foglie di carciofo derivano da ampi studi osservazionali condotti in pazienti con sintomi dispeptici funzionali. In uno studio prospettico multicentrico che ha coinvolto oltre 500 pazienti con dispepsia, la supplementazione con un estratto standardizzato di foglie di carciofo (320-640 mg/die per circa 4-6 settimane) ha determinato miglioramenti significativi nei

punteggi globali dei sintomi dispeptici ($p < 0,001$), inclusa la riduzione di pienezza postprandiale, gonfiore, nausea e discomfort addominale, accompagnati da miglioramenti nelle misure di qualità della vita digestiva e da un'eccellente tollerabilità (37).

Oltre agli studi specificamente condotti nella FD, l'estratto di foglie di carciofo è stato investigato anche in popolazioni più ampie con sintomi gastrointestinali funzionali sovrapponibili alla dispepsia. Studi osservazionali e studi condotti in contesti di pratica clinica reale hanno riportato miglioramenti clinicamente rilevanti nella gravità dei sintomi e nei punteggi di qualità della vita digestiva in seguito alla supplementazione con estratto di carciofo, supportando il suo favorevole profilo di tollerabilità e la sua potenziale utilità come botanica digestiva. Sebbene tali studi non presentino il rigore metodologico dei trial clinici randomizzati controllati, essi forniscono evidenze di real-world coerenti con il razionale meccanicistico e con i risultati clinici controllati osservati nelle popolazioni con FD (38).

Nel complesso, queste evidenze indicano che l'estratto di foglie di *Cynara scolymus* può contribuire ad alleviare i sintomi dispeptici attraverso molteplici meccanismi complementari, tra cui la stimolazione della secrezione biliare, la modulazione dei processi digestivi postprandiali e attività antiossidanti e antinfiammatorie. Questi effetti pleotropici supportano il potenziale ruolo degli estratti di carciofo nell'ambito di strategie nutraceutiche rivolte alla fisiopatologia multifattoriale della FD.

***Citrus limon* (Limone)**

Il *Citrus limon* (L.) Burm. f., comunemente noto come limone, è stato a lungo utilizzato nella medicina tradizionale mediterranea per supportare la funzione digestiva e alleviare il discomfort gastrointestinale. La buccia e il succo di limone contengono un complesso profilo fitochimico che include flavonoidi (in particolare esperidina, eriocitrina e diosmina), acidi fenolici, vitamina C e oli essenziali ricchi di monoterpeni come il D-limonene, che contribuiscono all'attività biologica delle preparazioni agrumarie nel tratto gastrointestinale (39).

I flavonoidi degli agrumi sono stati ampiamente studiati per le loro proprietà antiossidanti e antinfiammatorie,

inclusa la capacità di neutralizzare le specie reattive dell'ossigeno, inibire la perossidazione lipidica e modulare vie di segnalazione infiammatorie quali le cascate NF- κ B e MAPK (40). Tali meccanismi possono essere particolarmente rilevanti nei disturbi gastrointestinali funzionali, nei quali un numero crescente di evidenze suggerisce il coinvolgimento di stress ossidativo, attivazione immunitaria mucosale e infiammazione di basso grado nella genesi dei sintomi e nell'alterazione della funzione gastrointestinale (41).

Oltre a questi effetti antinfiammatori, composti derivati dagli agrumi hanno dimostrato di esercitare azioni gastroprotettive e di supporto alla funzione digestiva. Studi sperimentali hanno evidenziato che flavonoidi agrumari e monoterpeni come il limonene possono rafforzare i meccanismi di difesa della mucosa gastrica, modulare la secrezione acida gastrica e favorire la guarigione mucosale in modelli di danno gastrico (40).

Inoltre, è stato dimostrato che i costituenti degli agrumi stimolano le secrezioni digestive e facilitano i processi digestivi, effetti che possono contribuire a migliorare il comfort gastrointestinale e a ridurre pienezza postprandiale e gonfiore addominale (40).

Evidenze emergenti indicano inoltre che i polifenoli degli agrumi possono influenzare la composizione del microbiota intestinale e la funzione della barriera intestinale, meccanismi sempre più riconosciuti come rilevanti nei disturbi dell'interazione intestino-cervello. I flavonoidi degli agrumi hanno mostrato la capacità di modulare le popolazioni microbiche intestinali, aumentare la produzione di acidi grassi a corta catena e sostenere l'integrità della barriera epiteliale, contribuendo così al mantenimento dell'omeostasi gastrointestinale (42).

Nel complesso, queste evidenze indicano che *Citrus limon* possiede proprietà antiossidanti, antinfiammatorie, gastroprotettive e di supporto alla digestione che possono integrare l'attività procinetica dello zenzero e gli effetti epatobiliari del carciofo.

Questi meccanismi complementari forniscono un razionale meccanicistico per l'inclusione di fitochimici derivati dal limone in strategie nutraceutiche multi-componente mirate alla fisiopatologia multifattoriale della dispepsia funzionale.

Razionale della combinazione di zenzero, carciofo e limone

Considerata la fisiopatologia multifattoriale della dispepsia funzionale descritta in precedenza, strategie terapeutiche in grado di modulare simultaneamente diversi pathway biologici potrebbero offrire vantaggi clinici rispetto a interventi mirati a un singolo bersaglio. Le preparazioni botaniche risultano particolarmente adatte a questo approccio, poiché la loro complessa composizione fitochimica consente la modulazione di molteplici meccanismi coinvolti nella funzione gastrointestinale e nella genesi dei sintomi.

In questo contesto, la combinazione di *Zingiber officinale*, *Cynara scolymus* e *Citrus limon* rappresenta una strategia nutraceutica razionale finalizzata a intervenire simultaneamente su domini fisiopatologici complementari implicati nella dispepsia funzionale (Figura 1).

Zingiber officinale agisce principalmente sulla disfunzione sensomotoria gastrica, una caratteristica chiave della FD, in particolare nel fenotipo di *postprandial distress syndrome*. È stato dimostrato che i gingeroli e i composti correlati aumentano lo svuotamento gastrico, la contrattilità antrale e la segnalazione serotoninergica coinvolta nel controllo della motilità gastrointestinale, meccanismi direttamente implicati nella comparsa di sintomi quali sazietà precoce, nausea e pienezza postprandiale (43). *Cynara scolymus* integra questi effetti agendo sulla fisiologia digestiva postprandiale, in particolare attraverso la stimolazione della secrezione biliare e dell'attività epatobiliare (36). Un flusso biliare compromesso e processi digestivi alterati possono contribuire alla comparsa di gonfiore postprandiale e discomfort addominale, e l'estratto di foglie di carciofo ha dimostrato di migliorare questi sintomi facilitando la digestione dei lipidi e sostenendo le risposte secretorie digestive (44). *Citrus limon* introduce un ulteriore dominio meccanicistico intervenendo sui meccanismi di protezione mucosale e sui pathway dello stress ossidativo. I flavonoidi agrumari e i monoterpeni come il limonene hanno dimostrato proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e gastroprotettive, inclusa la modulazione della segnalazione associata allo stress ossidativo e il supporto dei meccanismi di difesa della mucosa gastrica (40).

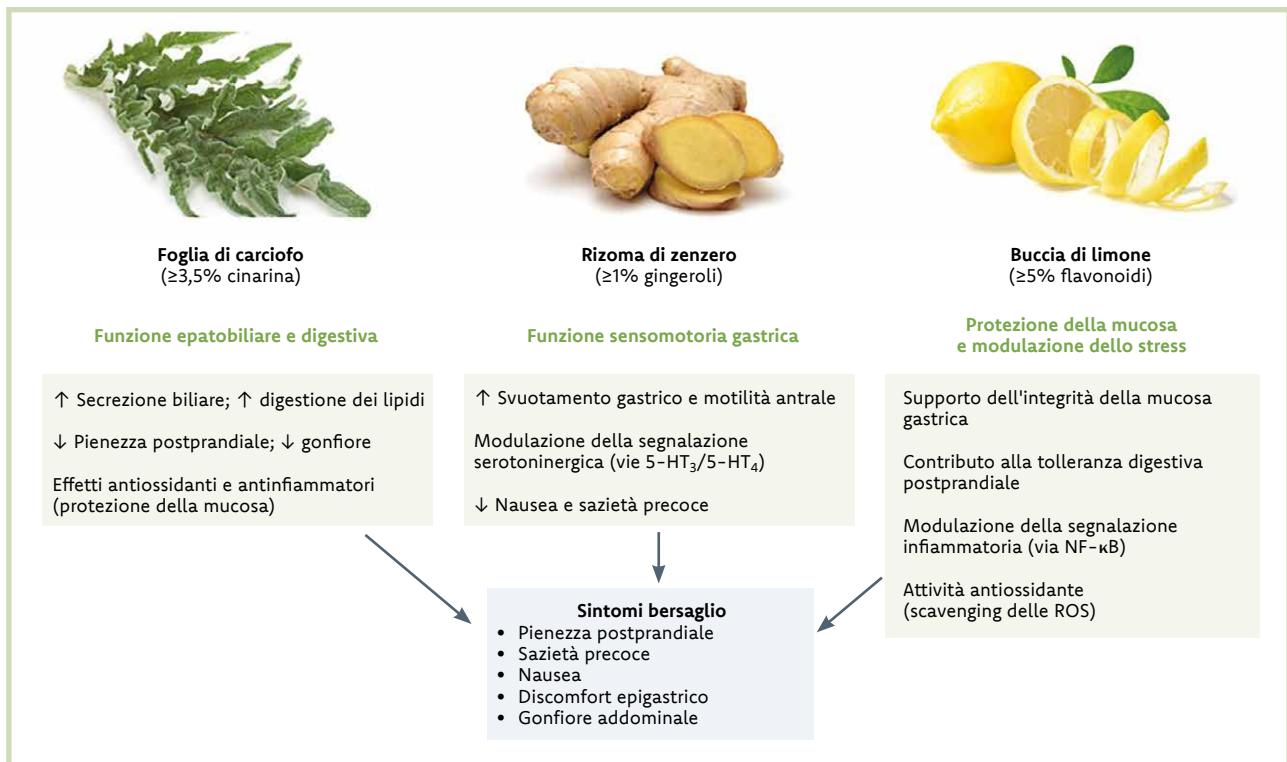


Figura 1 • Domini fisiologici complementari bersaglio della formulazione botanica DyspepCyn® nella dispepsia funzionale.

Questi effetti possono risultare particolarmente rilevanti alla luce delle evidenze emergenti che implicano l'infiammazione mucosale di basso grado e lo stress ossidativo nella fisiopatologia della dispepsia funzionale.

È importante sottolineare che evidenze cliniche supportano il potenziale terapeutico della combinazione di estratti botanici che agiscono su meccanismi complementari. In uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo che ha coinvolto 126 pazienti con FD, la supplementazione con una combinazione standardizzata di estratti di zenzero e carciofo per quattro settimane ha determinato miglioramenti significativi dei sintomi dispeptici rispetto al placebo, con riduzioni di nausea ($p < 0,001$), pienezza epigastrica ($p < 0,001$), dolore epigastrico ($p = 0,002$) e gonfiore ($p = 0,017$). Il miglioramento dei sintomi era già evidente dopo 14 giorni di trattamento ($p = 0,017$) e si è mantenuto per tutta la durata dello studio, supportando la rilevanza clinica degli approcci botanici multi-target nella gestione della FD (17).

Il razionale della combinazione di queste botaniche risiede quindi nella loro capacità di agire simultaneamente sulla disfunzione motoria gastrica, sull'alterazione

dei processi digestivi e sui meccanismi di difesa della mucosa, tre domini interconnessi coinvolti nella genesi dei sintomi postprandiali nella dispepsia funzionale. Intervendendo contemporaneamente su questi meccanismi, le formulazioni botaniche multicomponente possono offrire una strategia terapeutica più ampia rispetto agli interventi mirati a un singolo meccanismo.

Caratterizzazione analitica di DyspepCyn®

DyspepCyn® ha mostrato un buon profilo di solubilità e stabilità della dispersione in tutti i mezzi testati che simulano le condizioni gastrointestinali.

In acqua purificata a temperatura ambiente, la formulazione ha mostrato una dissoluzione completa fino a circa 700 mg/100 mL, con formazione di una sospensione solo a concentrazioni più elevate (700-1000 mg/100 mL) e senza evidenza di fenomeni di precipitazione.

Nei fluidi intestinali simulati (FaSIF e FeSIF), la solubilità è risultata ulteriormente migliorata, con l'estratto completamente solubilizzato fino a circa 800 mg/100 mL e solo una lieve torbidità osservata a concentrazioni superiori.

Nel fluido gastrico simulato in condizioni di digiuno (FaSGF), DyspepCyn® ha mostrato una cinetica di

Tabella 1 • Profilo di solubilità della formulazione botanica DyspepCyn® in mezzi acquosi e in fluidi gastrointestinali che simulano condizioni fisiologiche di digiuno e postprandiali

Mezzo di prova	Condizione fisiologica simulata	Volume totale del mezzo	Approccio sperimentale	Solubilità osservata	Osservazioni qualitative
Acqua purificata	—	100 mL	Aggiunta progressiva (100-1000 mg)	Solubilità completa fino a ~700 mg/100 mL	Formazione di sospensione sopra 700 mg; nessuna precipitazione
FaSGF (Biorelevant®)	Condizioni gastriche a digiuno	60 mL FaSGF + 100 mL acqua	Dissoluzione a dosi di 250, 500 e 1000 mg	Elevata solubilità	Dissoluzione rapida comparabile a quella osservata in acqua
FeSGF (Biorelevant®) + simulatore di pasto proteico	Condizioni gastriche postprandiali	~250 mL FeSGF + 100 mL acqua + pasto proteico	Dissoluzione a dosi di 250, 500 e 1000 mg	Elevata solubilità	Dissoluzione leggermente più lenta dovuta alla maggiore viscosità del mezzo
FaSIF (Biorelevant®)	Condizioni intestinali a digiuno	100 mL	Aggiunta progressiva (100-1000 mg)	Solubilità completa fino a ~800 mg/100 mL	Solubilizzazione migliorata rispetto all'acqua; nessuna sospensione fino a 800 mg
FeSIF (Biorelevant®)	Condizioni intestinali postprandiali	100 mL	Aggiunta progressiva (100-1000 mg)	Solubilità completa fino a ~800 mg/100 mL	Lieve torbidità sopra 800 mg; nessuna precipitazione

Gli esperimenti sono stati condotti mediante test di aggiunta progressiva o saggi di dissoluzione a dose definita in condizioni che riproducono la somministrazione orale.

dissoluzione rapida comparabile a quella osservata in acqua. In condizioni gastriche postprandiali (FeSGF), la formulazione è rimasta solubile, sebbene sia stata osservata una modesta riduzione della velocità di dissoluzione. Questo effetto è verosimilmente attribuibile all'aumento della viscosità e alla maggiore complessità della matrice introdotta dal simulatore di pasto proteico, che può rallentare i processi diffusivi senza influenzare la solubilità finale.

Nel complesso, in nessuno dei mezzi testati sono stati osservati fenomeni di precipitazione, indicando una buona stabilità della dispersione in ambienti gastrointestinali fisiologicamente rilevanti. Il potenziale antiossidante di DyspepCyn® è stato valutato mediante due saggi in vitro complementari, mirati a investigare differenti meccanismi di neutralizzazione dei radicali liberi. Il saggio Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) è stato utilizzato per valutare la capacità della formulazione di neutralizzare i radicali perossilici generati dalla decomposizione termica dell'AAPH. DyspepCyn® ha mostrato una capacità antiossidante misurabile pari a 365 µmol equivalenti Trolox per grammo di estratto (µmol TE/g). Questo valore riflette il potenziale

Tabella 2 • Capacità antiossidante di DyspepCyn® determinata mediante saggi ORAC e DPPH

Saggio	Parametro	Risultato
Saggio ORAC	Capacità antiossidante	365 µmol TE/g
Saggio DPPH	EC ₅₀	32 µg/mL

complessivo di scavenging dei radicali della matrice fitochimica ed è coerente con la presenza di polifenoli e flavonoidi derivati da *Cynara scolymus*, *Zingiber officinale* e *Citrus limon*. L'attività antiossidante è stata ulteriormente valutata mediante il saggio di scavenging del radicale DPPH. L'attività è stata espressa come EC₅₀, definita come la concentrazione di campione necessaria per ridurre del 50% la concentrazione iniziale del radicale DPPH. DyspepCyn® ha mostrato un valore di EC₅₀ pari a 32 µg/mL, indicando una marcata capacità di neutralizzazione dei radicali liberi in questo modello sperimentale. Nel loro insieme (Tabella 2), i saggi ORAC e DPPH forniscono informazioni complementari sul profilo antiossidante della formulazione, riflettendo sia i meccanismi di trasferimento di atomi di idrogeno (*hydrogen atom transfer*) sia i meccanismi di trasferimento elettronico (*electron transfer*) coinvolti nella neutralizzazione delle specie reattive dell'ossigeno.

Tabella 3 • Caratteristiche basali della popolazione in studio

Variabile	Totale (n = 40)	500 mg/die (n = 20)	1000 mg/die (n = 20)	p-value
Età (anni), media \pm SD	44,7 \pm 10,9	45,1 \pm 11,2	44,3 \pm 10,7	0,81
Sesso femminile, n (%)	25 (62,5)	12 (60)	13 (65)	0,75
BMI (kg/m ²), media \pm SD	24,9 \pm 3,2	25,1 \pm 3,3	24,7 \pm 3,1	0,68
LDQ basale, media \pm SD	16,4 \pm 3,1	16,1 \pm 3,0	16,7 \pm 3,2	0,52
NDI basale, media \pm SD	34,6 \pm 7,8	34,2 \pm 7,4	35,0 \pm 8,1	0,71
Sottotipo FD PDS, n (%)	21 (52,5)	11 (55)	10 (50)	0,75
Sottotipo FD EPS, n (%)	9 (22,5)	4 (20)	5 (25)	0,71
Sottotipo misto, n (%)	10 (25,0)	5 (25)	5 (25)	1,00

BMI= indice di massa corporea, LDQ = Leeds Dyspepsia Questionnaire, NDI = Nepean Dyspepsia Index

Analisi retrospettiva real-world

Un totale di 40 pazienti adulti con diagnosi di FD secondo i criteri Rome IV è stato incluso nell'analisi retrospettiva. L'età media della popolazione era pari a 44,7 \pm 10,9 anni e 25 soggetti (62,5%) erano di sesso femminile. L'indice di massa corporea medio era 24,9 \pm 3,2 kg/m². I pazienti sono stati suddivisi in base al dosaggio giornaliero registrato nella pratica clinica, con 20 soggetti trattati con 500 mg/die e 20 soggetti trattati con 1000 mg/die. I punteggi basali del Leeds Dyspepsia Questionnaire (LDQ) risultavano comparabili tra i due gruppi, con valori medi pari a 16,1 \pm 3,0 nel gruppo 500 mg e 16,7 \pm 3,2 nel gruppo 1000 mg ($p = 0,52$) (Tabella 3). Anche i punteggi basali del Nepean Dyspepsia Index (NDI) non mostravano differenze significative tra i gruppi, con valori medi pari a 34,2 \pm 7,4 e 35,0 \pm 8,1 rispettivamente ($p = 0,71$). Per quanto riguarda la distribuzione dei sottotipi clinici della dispepsia funzionale, 21 pazienti (52,5%) presentavano un fenotipo compatibile con Postprandial Distress Syndrome (PDS), 9 pazienti (22,5%) con Epigastric Pain Syndrome (EPS) e 10 pazienti (25%) una sintomatologia mista (Tabella 3).

Dopo 15 giorni di trattamento è stata osservata una riduzione significativa del punteggio totale LDQ in entrambi i gruppi (Tabella 4). Nel gruppo trattato con 500 mg/die il punteggio LDQ è diminuito da 16,1 \pm 3,0 al basale a 12,2 \pm 3,4 al giorno 15, con una variazione media pari a -3,9

\pm 2,1 punti. L'analisi mediante t-test per dati appaiati ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,001$; IC95%: -4,8 a -3,0). Nel gruppo trattato con 1000 mg/die il punteggio LDQ è diminuito da 16,7 \pm 3,2 a 10,1 \pm 3,1, con una variazione media pari a -6,6 \pm 2,6 punti ($p < 0,001$; IC95%: -7,7 a -5,5). Il confronto tra le variazioni medie dei due gruppi ha mostrato una riduzione significativamente maggiore nel gruppo trattato con il dosaggio più elevato ($p = 0,002$).

Anche gli endpoint secondari (Tabella 4) hanno mostrato un miglioramento nel periodo di osservazione. Nel gruppo trattato con 500 mg/die il punteggio medio del Nepean Dyspepsia Index è diminuito da 34,2 \pm 7,4 a 28,8 \pm 7,1, con una variazione media pari a -5,4 \pm 3,2 punti ($p < 0,001$). Nel gruppo trattato con 1000 mg/die il punteggio medio è diminuito da 35,0 \pm 8,1 a 25,9 \pm 7,4, con una variazione media pari a -9,1 \pm 4,0 punti ($p < 0,001$). Il confronto tra le variazioni dei due gruppi ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($p = 0,01$).

La valutazione globale dei sintomi mediante Global Overall Symptom scale (GOS) ha evidenziato una riduzione della severità sintomatologica nella maggior parte dei pazienti. Una condizione di sintomi assenti o minimi (GOS ≤ 2) è stata osservata in 8 pazienti (40%) nel gruppo trattato con 500 mg/die e in 13 pazienti (65%) nel gruppo trattato con 1000 mg/die; la differenza tra i gruppi non ha raggiunto la significatività statistica ($p = 0,11$). Analogamente, la Global Patient Assessment ha indicato un miglioramento percepito nel 55% dei pazienti trattati

Tabella 4 • Outcome clinici dopo 15 giorni di trattamento

Outcome	500 mg/die (n = 20)	1000 mg/die (n = 20)	p-value tra gruppi
LDQ basale, media ± SD	16,1 ± 3,0	16,7 ± 3,2	0,52
LDQ giorno 15, media ± SD	12,2 ± 3,4*	10,1 ± 3,1*	—
Δ LDQ, media ± SD	-3,9 ± 2,1	-6,6 ± 2,6	0,002
NDI basale, media ± SD	34,2 ± 7,4	35,0 ± 8,1	0,71
NDI giorno 15, media ± SD	28,8 ± 7,1*	25,9 ± 7,4*	—
Δ NDI, media ± SD	-5,4 ± 3,2	-9,1 ± 4,0	0,01
GOS ≤ 2, n (%)	8 (40)	13 (65)	0,11
GPA miglioramento, n (%)	11 (55)	15 (75)	0,18

LDQ = Leeds Dyspepsia Questionnaire, NDI = Nepean Dyspepsia Index
p < 0,001 verso il basale

con 500 mg/die e nel 75% dei pazienti trattati con 1000 mg/die ($p = 0,18$).

L'analisi esplorativa dei sottotipi clinici ha suggerito un miglioramento più marcato nei pazienti con fenotipo postprandial distress syndrome, nei quali la riduzione media del punteggio LDQ è risultata pari a $-5,8 \pm 2,7$ punti, rispetto ai pazienti con *epigastric pain syndrome*, nei quali la riduzione media è stata pari a $-3,4 \pm 2,2$ punti ($p = 0,04$).

Per quanto riguarda la sicurezza, la formulazione DyspepCyn® è risultata ben tollerata. Nei registri clinici non sono stati riportati eventi avversi gravi correlati al trattamento. Eventi avversi lievi sono stati documentati in 3 pazienti (7,5%), principalmente sotto forma di nausea lieve o sensazione di calore epigastrico, senza necessità di sospensione della supplementazione.

Discussione

La dispepsia funzionale (FD) è un disturbo altamente prevalente dell'interazione intestino-cervello caratterizzato da una fisiopatologia complessa e multifattoriale che coinvolge disfunzione sensomotoria gastrica, ipersensibilità viscerale, infiammazione mucosale di basso grado, stress ossidativo e alterazioni dei pathway di segnalazione dell'asse intestino-cervello (3). La coesistenza di questi meccanismi nei singoli pazienti contribuisce alla presentazione clinica eterogenea della FD e spiega in parte la limitata efficacia delle terapie farmacologiche mirate a un singolo bersaglio. Di conseguenza,

approcci terapeutici in grado di modulare simultaneamente più domini fisiologici hanno suscitato crescente interesse.

La presente analisi fornisce una caratterizzazione fisico-chimica e funzionale di DyspepCyn®, una formulazione botanica che combina *Zingiber officinale*, *Cynara scolymus* e *Citrus limon*, tre ingredienti di origine vegetale selezionati sulla base dei loro meccanismi d'azione complementari rilevanti nella fisiopatologia della FD. I risultati dimostrano che la formulazione presenta un comportamento di solubilità favorevole nei diversi ambienti gastrointestinali simulati e un'attività antiossidante misurabile in due saggi in vitro ampiamente utilizzati.

Gli esperimenti di solubilità condotti in mezzi acquosi e in fluidi gastrointestinali indicano che DyspepCyn® mantiene una buona stabilità di dispersione in un'ampia gamma di condizioni fisiologicamente rilevanti, comprese le simulazioni di ambiente gastrico e intestinale sia in condizioni di digiuno sia postprandiali. In particolare, la formulazione è rimasta completamente solubilizzata fino a concentrazioni relativamente elevate nei mezzi FaSIF e FeSIF. Un'adeguata dissoluzione e dispersione rappresentano determinanti importanti della bioaccessibilità orale dei composti fitochimici, poiché una scarsa solubilità può limitare l'accessibilità dei costituenti attivi all'epitelio intestinale e ridurne quindi l'attività biologica. Oltre alla caratterizzazione fisico-chimica, la capacità antiossidante della formulazione è stata valutata mediante i saggi ORAC e DPPH. DyspepCyn® ha mostrato un'attività antiossidante misurabile, con un valore ORAC

di 365 $\mu\text{mol TE/g}$ e un valore EC_{50} DPPH di 32 $\mu\text{g/mL}$. Sebbene i confronti diretti tra studi siano limitati dalla variabilità metodologica, tali valori rientrano nell'intervallo riportato per estratti botanici ricchi in polifenoli valutati in condizioni sperimentali comparabili.

L'attività antiossidante osservata in DyspepCyn[®] riflette verosimilmente il contributo combinato dei costituenti fitochimici derivati dai singoli componenti botanici della formulazione. Diversi studi hanno riportato una rilevante capacità antiossidante per estratti ottenuti da *Zingiber officinale*, *Cynara scolymus* e specie di agrumi. Gli estratti di zenzero ricchi in gingeroli e shogaoli hanno dimostrato una significativa attività di scavenging dei radicali sia nei saggi ORAC sia in quelli DPPH, con valori di IC_{50} DPPH generalmente compresi tra circa 20 e 80 $\mu\text{g/mL}$, a seconda dei metodi di estrazione e della composizione fitochimica (47). Analogamente, gli estratti di foglie di carciofo contenenti acidi caffeoilchinici e flavonoidi hanno mostrato forti proprietà antiossidanti in numerosi modelli sperimentali, attribuite in larga parte a composti quali l'acido clorogenico e i derivati della luteolina. Anche i fitochimici derivati dagli agrumi, in particolare i glicosidi flavanonici come esperidina ed eriocitrina, contribuiscono significativamente alla capacità antiossidante e sono stati riportati come dotati di marcata attività di scavenging radicalico sia nei saggi ORAC sia in quelli DPPH (49).

Il profilo antiossidante osservato per DyspepCyn[®] rappresenta quindi verosimilmente il contributo integrato di queste classi fitochimiche all'interno di una matrice botanica composita. Sebbene la presente analisi non sia stata progettata per confrontare direttamente l'attività antiossidante della formulazione combinata con quella dei singoli estratti, la presenza simultanea di molteplici composti redox-attivi può fornire meccanismi antiossidanti complementari. Sistemi fitochimici multicomponente di questo tipo sono stati proposti come in grado di esercitare effetti additivi o cooperativi attraverso l'interazione tra diverse classi di polifenoli e altre molecole antiossidanti all'interno di preparazioni botaniche complesse (50).

Nel contesto della dispepsia funzionale, lo stress ossidativo è stato sempre più proposto come possibile

contributore alla genesi dei sintomi. Evidenze sperimentali e cliniche suggeriscono che un'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) possa compromettere la funzione neuromuscolare gastrica, alterare l'integrità della barriera mucosale e amplificare i pathway di segnalazione infiammatoria nel tratto gastrointestinale superiore (51). In tali condizioni, i fitochimici dotati di attività antiossidante possono contribuire alla modulazione dei pathway ossidativi e infiammatori coinvolti nella disfunzione gastrointestinale.

Oltre alle proprietà antiossidanti, le tre componenti botaniche incluse nella formulazione agiscono su meccanismi fisiologici complementari rilevanti per la genesi dei sintomi dispeptici. Lo zenzero è stato ampiamente studiato per la sua capacità di modulare la funzione motoria gastrica e accelerare lo svuotamento gastrico, meccanismi particolarmente rilevanti nei pazienti con postprandial distress syndrome (22). L'estratto di foglie di carciofo supporta la fisiologia digestiva ed epatobiliare attraverso la stimolazione della secrezione biliare e la facilitazione della digestione dei lipidi, contribuendo potenzialmente alla riduzione di gonfiore postprandiale e discomfort addominale (36). I fitochimici derivati dagli agrumi contribuiscono con effetti antiossidanti e gastroprotettivi che possono sostenere i meccanismi di difesa mucosale e la modulazione dei pathway associati allo stress ossidativo (48). Questi meccanismi complementari supportano il razionale per formulazioni botaniche multicomponente progettate per affrontare la fisiopatologia multifattoriale della FD. Intervenendo simultaneamente sulla disfunzione motoria gastrica, sui processi digestivi e sui pathway ossidativo-infiammatori, tali formulazioni possono offrire un approccio fisiologico più ampio rispetto agli interventi mirati a un singolo meccanismo. Accanto alla caratterizzazione fisico-chimica e alle evidenze meccanicistiche discusse sopra, il presente studio ha incluso anche una valutazione clinica preliminare derivata da dati di pratica clinica reale. In una coorte retrospettiva di 40 pazienti con dispepsia funzionale secondo i criteri Rome IV, il trattamento con DyspepCyn[®] per 15 giorni è stato associato a una riduzione significativa dei punteggi sintomatologici misurati mediante Leeds Dyspepsia Questionnaire e Nepean Dyspepsia

Index, con un miglioramento più pronunciato nel gruppo trattato con il dosaggio più elevato. Sebbene tali risultati debbano essere interpretati con cautela alla luce della natura osservazionale e non controllata dell'analisi, essi appaiono coerenti con il razionale fisiopatologico della formulazione. In particolare, il miglioramento osservato nei domini sintomatologici postprandiali è compatibile con gli effetti procinetici dello zenzero sulla motilità gastrica e con il ruolo dell'estratto di carciofo nel supporto dei processi digestivi, mentre le proprietà antiossidanti e gastroprotettive degli estratti di limone e carciofo potrebbero contribuire alla modulazione dei pathway ossidativo-infiammatori implicati nella fisiopatologia della dispepsia funzionale.

È tuttavia necessario riconoscere alcune limitazioni del presente studio. In primo luogo, gran parte del lavoro riguarda la caratterizzazione fisico-chimica e funzionale in vitro della formulazione. In secondo luogo, saggi antiossidanti quali ORAC e DPPH misurano l'attività di scavenging dei radicali in condizioni sperimentali controllate e non possono riprodurre completamente le complesse dinamiche redox che si verificano in vivo. Infine, la valutazione clinica inclusa in questo studio deriva da un'analisi osservazionale retrospettiva condotta nella pratica clinica reale e non da uno studio randomizzato controllato. Sebbene tali dati forniscano indicazioni preliminari sull'efficacia sintomatologica della formulazione, essi necessitano di conferme attraverso studi con modello randomizzato e controllato. Il confronto tra i due regimi posologici deve essere interpretato con cautela, poiché la scelta della dose è stata basata sul giudizio clinico e sulla severità dei sintomi al basale, introducendo quindi un potenziale bias di indicazione.

In questo contesto, studi futuri dovrebbero concentrarsi su una caratterizzazione più approfondita della bioaccessibilità gastrointestinale e del comportamento farmacocinetico dei fitochimici bioattivi presenti in DyspepCyn®. Inoltre, saranno necessari studi clinici randomizzati e controllati ben disegnati per determinare se le proprietà fisico-chimiche e antiossidanti descritte in questo lavoro si traducano in miglioramenti clinicamente significativi dei sintomi dispeptici e degli esiti di qualità della vita nei pazienti con FD.

Conclusioni

La combinazione di *Zingiber officinale*, *Cynara scolymus* e *Citrus limon* rappresenta una strategia nutraceutica multi-target razionale in grado di intervenire su diversi domini fisiopatologici coinvolti nella dispepsia funzionale. La formulazione DyspepCyn® ha dimostrato un comportamento di solubilità favorevole in ambienti gastrointestinali simulati e un'attività antiossidante misurabile nei modelli in vitro. In aggiunta, l'analisi retrospettiva real-world condotta su pazienti con FD ha evidenziato un miglioramento significativo dei punteggi sintomatologici dopo 15 giorni di trattamento, con un effetto più pronunciato al dosaggio più elevato. Nel loro insieme, questi risultati forniscono un supporto meccanicistico e clinico preliminare alla combinazione botanica proposta. Tuttavia, studi clinici prospettici randomizzati e controllati saranno necessari per confermare definitivamente l'efficacia e il ruolo terapeutico della formulazione nei pazienti con dispepsia funzionale.

Bibliografia

1. Lee K, Kwon CI, Yeniova AÖ et al. Global prevalence of functional dyspepsia according to Rome criteria, 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2024;14(1):4172.
2. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H et al. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):252-262.
3. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1853-1863.
4. Tack J, Palsson OS, Bangdiwala SI et al. Functional dyspepsia and its subgroups: prevalence and impact in the Rome IV global epidemiology study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2025;62(3):330-339.
5. Vanheel H, Tack J. Therapeutic options for functional dyspepsia. *Dig Dis.* 2014;32(3):230-234.
6. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 1998;115(6):1346-1352.
7. Wang L, Shi Y, Li Y et al. Pathophysiological mechanisms of functional dyspepsia: a narrative review. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1624242.

8. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262-1279.
9. Holtmann G, Talley NJ. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(6):492-498.
10. Shah A, Fairlie T, Brown G et al. Duodenal eosinophils and mast cells in functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(10):2229-2242.
11. Puthanmadhom Narayanan S, O'Brien DR, Sharma M et al. Duodenal mucosal barrier in functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):1019-1028.
12. Mayer EA, Labus JS, Tillisch K, Cole SW, Baldi P. Towards a systems view of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):592-605.
13. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(6):592-600.
14. Suzuki H, Nishizawa T, Tsugawa H, Mogami S, Hibi T. Roles of oxidative stress in stomach disorders. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;50(1):35-39.
15. Lee KJ, Kindt S, Tack J. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(4):707-716.
16. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(1):8-21.
17. Giacosa A, Guido D, Grassi M et al. The effect of ginger (*Zingiber officinalis*) and artichoke (*Cynara cardunculus*) extract supplementation on functional dyspepsia: a randomised, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:915087.
18. Prior RL, Hoang H, Gu L et al. Assays for hydrophilic and lipophilic antioxidant capacity (oxygen radical absorbance capacity (ORAC(FL)) of plasma and other biological and food samples. *J Agric Food Chem*. 2003;51(11):3273-3279.
19. Ou B, Chang T, Huang D, Prior RL. Determination of total antioxidant capacity by oxygen radical absorbance capacity (ORAC) using fluorescein as the fluorescence probe: first action 2012.23. *J AOAC Int*. 2013;96(6):1372-1376.
20. Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT Food Sci Technol*. 1995;28:25-30.
21. Santini A, Cammarata SM, Capone G et al. Nutraceuticals: opening the debate for a regulatory framework. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(4):659-672.
22. Hu ML, Rayner CK, Wu KL et al. Effect of ginger on gastric motility and symptoms of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2011;17(1):105-110.
23. Ebrahimzadeh Attari V, Somi MH, Asghari Jafarabadi M et al. The gastro-protective effect of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in *Helicobacter pylori* positive functional dyspepsia. *Adv Pharm Bull*. 2019;9(2):321-324.
24. Pertz HH, Lehmann J, Roth-Ehrang R, Elz S. Effects of ginger constituents on the gastrointestinal tract: role of cholinergic M3 and serotonergic 5-HT3 and 5-HT4 receptors. *Planta Med*. 2011;77(10):973-978.
25. Abdul Rani AN, Gaurav A, Lee VS et al. Insights into biological activities profile of gingerols and shogaols for potential pharmacological applications. *Arch Pharm Res*. 2025;48(7-8):638-675.
26. Nikkiah Bodagh M, Maleki I, Hekmatdoost A. Ginger in gastrointestinal disorders: a systematic review of clinical trials. *Food Sci Nutr*. 2018;7(1):96-108.
27. Aregawi LG, Shokrolahi M, Gebremeskel TG, Zoltan C. The effect of ginger supplementation on the improvement of dyspeptic symptoms in patients with functional dyspepsia. *Cureus*. 2023;15(9):e46061.
28. Choi J, Lee J, Kim K et al. Effects of ginger intake on chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients*. 2022;14(23):4982.
29. Hu Y, Amoah AN, Zhang H et al. Effect of ginger in the treatment of nausea and vomiting compared with vitamin B6 and placebo during pregnancy: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(1):187-196.
30. Tóth B, Lantos T, Hegyi P et al. Ginger (*Zingiber officinale*): an alternative for the prevention of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. *Phytomedicine*. 2018;50:8-18.
31. Grzanna R, Lindmark L, Frondoza CG. Ginger—an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *J Med Food*. 2005;8(2):125-132.
32. Jalali M, Mahmoodi M, Moosavian SP et al. The effects of ginger supplementation on markers of inflammatory and oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytother Res*. 2020;34(8):1723-1733.
33. Ben Salem M, Affes H, Ksouda K et al. Pharmacological studies of artichoke leaf extract and their health benefits. *Plant Foods Hum Nutr*. 2015;70(4):441-453.
34. Salekzamani S, Ebrahimi-Mameghani M, Rezazadeh K. The antioxidant activity of artichoke (*Cynara scolymus*): a systematic

- review and meta-analysis of animal studies. *Phytother Res.* 2019;33(1):55-71.
35. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380-1392.
36. Holtmann G, Adam B, Haag S et al. Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(11-12):1099-1105.
37. Walker AF, Middleton RW, Petrowicz O. Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a post-marketing surveillance study. *Phytother Res.* 2001;15(1):58-61.
38. Bundy R, Walker AF, Middleton RW, Marakis G, Booth JC. Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome and improves quality of life in otherwise healthy volunteers suffering from concomitant dyspepsia: a subset analysis. *J Altern Complement Med.* 2004;10(4):667-669.
39. Benavente-García O, Castillo J. Update on uses and properties of citrus flavonoids: new findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity. *J Agric Food Chem.* 2008;56(15):6185-6205.
40. González-Molina E, Domínguez-Perles R, Moreno DA, García-Viguera C. Natural bioactive compounds of Citrus limon for food and health. *J Pharm Biomed Anal.* 2010;51(2):327-345.
41. Lv X, Zhao S, Ning Z et al. Citrus fruits as a treasure trove of active natural metabolites that potentially provide benefits for human health. *Chem Cent J.* 2015;9:68.
42. Mithul Aravind S, Wichienchot S, Tsao R, Ramakrishnan S, Chakkaravarthi S. Role of dietary polyphenols on gut microbiota, their metabolites and health benefits. *Food Res Int.* 2021;142:110189.
43. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(2):409-420.
44. Bundy R, Walker AF, Middleton RW et al. Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome and improves quality of life in otherwise healthy volunteers suffering from concomitant dyspepsia: a subset analysis. *J Altern Complement Med.* 2004;10(4):667-9.
45. Charalabidis A, Sfouni M, Bergström C, Macheras P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): beyond guidelines. *Int J Pharm.* 2019;566:264-281.
46. Prior RL, Wu X, Schaich K. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *J Agric Food Chem.* 2005;53(10):4290-4302.
47. Mashhadi NS, Ghiasvand R, Askari G et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of ginger in health and physical activity: review of current evidence. *Int J Prev Med.* 2013;4(Suppl 1):S36-42.
48. Ceccarelli N, Curadi M, Picciarelli P et al. Globe artichoke as a functional food. *Mediterr J Nutr Metab.* 2010;3:197-201.
49. Magalhães D, Vilas-Boas AA, Teixeira P, Pintado M. Functional ingredients and additives from lemon by-products and their applications in food preservation: a review. *Foods.* 2023;12(5):1095.
50. Parvin N, Aslam M, Joo SW, Mandal TK. Nano-phytomedicine: harnessing plant-derived phytochemicals in nanocarriers for targeted human health applications. *Molecules.* 2025;30:3177.
51. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol.* 2011;62(6):591-599.

DyspepCyn™

Digestive health Naturally

ARTICHOKE LEAF (≥3.5% cynarin)



Antioxidant and anti-inflammatory.
Modulation of visceral hypersensitivity.

GINGER ROOT (≥1% gingerols)



Digestive and gastric emptying activities.

LEMON PEEL (≥5% flavonoids)



Smooth muscle relaxation, nitric oxide pathway. Spasmolytic and antioxidant.



A scientifically calibrated approach to restoring digestive harmony

Developed to **target the physiological mechanisms underlying functional dyspepsia**, DyspepCyn™ **combines standardized botanical extracts** that support bile secretion, gastric motility, and mucosal protection **to promote upper gastrointestinal comfort.**

Mangimi complementari per dolore e infiammazione cronici

R. Amato • DVM, Animal Nutrition Specialist • ru.amato@outlook.com

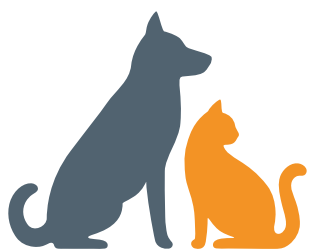
“Il dolore è per l’umanità un padrone peggiore della morte”, così scriveva il medico, teologo e filosofo Albert Schweitzer. Banalizzando un po’ chiunque abbia avuto un dolore continuo, per più di 2-3 giorni, è perfettamente consapevole di quanto il dolore stesso possa influire negativamente su tutti gli aspetti della vita. Nell’ambito veterinario, in particolare, il dolore cronico si traduce in un insieme di “segni clinici” (zoppia, rigidità, esitazione nel saltare, irritabilità, calo di attività, difficoltà ad alzarsi dalla cuccia) che spesso si sviluppa lentamente e, proprio per questo, viene sottovalutato dal proprietario che ritiene siano solo “segni dell’età”. L’osteoartrosi, per esempio, è una condizione comune nel cane e nel gatto anziani, spesso sottodiagnosticata e non trattata, che richiede gestione sul lungo periodo e un approccio razionale e continuo, non a spot o solo al peggiorare dei sintomi (1).

In questo contesto, i mangimi complementari (e, quando rientrano nei requisiti, i dietetici “a particolari fini nutrizionali”) possono rappresentare un supporto concreto: non perché “sostituiscono” i farmaci, ma perché possono aiutare a modulare l’infiammazione, sostenere la funzione articolare e, in alcuni casi, contribuire a ridurre il dolore. A rendere più complessa la gestione di questi casi si aggiungono i meccanismi di sensibilizzazione, tipici del dolore cronico. La componente infiammatoria periferica si intreccia con una modulazione “centrale” (neuroinfiammazione, cellule immunitarie e mastociti che amplificano il segnale). È uno dei motivi per cui gli approcci più efficaci, nelle linee guida cliniche, sono multimodali, con monitoraggio nel tempo (anche tramite scale del dolore compilate dal proprietario) (2). Ricordo che quando si parla di infiammazione e dolore si fa riferimento ad infiammazione e dolore cronici, bersaglio verso cui i mangimi complementari/integratori hanno miglior effetto. Di seguito troverete descritte alcune delle risorse naturali che meglio si prestano alla gestione del dolore cronico e dell’infiammazione nel cane e nel gatto.

Omega-3

Gli omega-3 sono probabilmente tra gli integratori (leggasi mangimi complementari!) più conosciuti e utilizzati. Esplicano l’azione antinfiammatoria (e quindi antidolorifica) riducendo le citochine proinfiammatorie e diminuendo l’infiltrazione tissutale da parte delle cellule del sistema immunitario. Le evidenze cliniche e scientifiche relative all’efficacia degli omega-3 sono ormai diverse.

Nel cane con osteoartrosi, uno studio clinico randomizzato e in doppio cieco ha mostrato che una dieta supplementata con omega-3 da olio di pesce migliorava il weight bea-



ring (carico del peso – valutato con piattaforma di forza) rispetto al controllo (3).

Nel gatto, dove spesso il dolore articolare si manifesta più come cambiamento di comportamento (letargia o riduzione dell'attività) che come zoppia "classica", un trial crossover in doppio cieco ha riportato alcuni miglioramenti nella percezione del proprietario su aspetti di locomozione e attività (rigidità del passo, salti) (4).

La letteratura scientifica è d'altronde in larga parte d'accordo con l'evidenza che gli omega-3 possano effettivamente essere efficaci nella gestione di questi stati clinici, come dimostrato nella review di Barbeau-Gregorie dedicata a diete terapeutiche e all'uso di nutraceutici (non solo con omega-3), in cui conclude che il segnale clinico più evidente, in termini di qualità delle evidenze, riguarda proprio diete/supplementi arricchiti in omega-3 (5). Non bisogna tuttavia sottostimare i potenziali rischi che un'integrazione di acidi grassi potrebbe comportare: disturbi gastrointestinali, possibili effetti su funzione piastrinica e ossidazione lipidica sono infatti citati in letteratura (6).

Aliamidi e micro-PEA

La palmitoiletanolamide (PEA) è un composto endocannabinoid-like, che può vantare evidenze crescenti relativamente al ruolo di modulazione delle cellule immunitarie e dei mediatori pro-infiammatori. L'effetto in questione è espresso mediante il meccanismo Autocoid Local Injury Antagonism (ALIA), coniato da Rita Levi Montalcini, che down-regola i mastociti, impedendo la liberazione di sostanze infiammatorie e pruritogene. Una review veterinaria dedicata discute proprio il possibile spazio della micro-PEA nella gestione dietetica del dolore cronico in cane e gatto (7). Di recente è stato pubblicato anche un trial clinico randomizzato, in doppio cieco e placebo-controllato, che ha valutato Levagen+ palmitoiletanolamide in cani e gatti con dolore articolare, usando come outcome primari il CBPI (Canine Brief Pain Inventory, una scala del dolore compilata dal proprietario) nel cane e il FMPI (Feline Musculoskeletal Pain Index, anche questo alla percezione dei segni clinici del dolore da parte del proprietario) nel gatto, con miglioramenti riportati su severità e impatto del dolore (8).

Botanicals (Boswellia, curcuma, tè verde ecc.)

Le materie prime in questa categoria sono ovviamente moltissime e sarebbe dispersivo citarle tutte. Verranno quindi trattate le più facili da reperire sul mercato e con più solida base scientifica. Bisogna ricordare che la formulazione di mangimi complementari/integratori con questi componenti deve seguire un razionale scientifico molto preciso, dato che gli effetti sono pressoché nulli se utilizzati al di sotto dei dosaggi testati e in combinazioni errate. Uno studio randomizzato, placebo-controllato e in doppio cieco in cani con osteoartrite ha valutato un supplemento contenente una miscela di ingredienti (tra cui Boswellia, estratto di tè verde, acido ialuronico, glucosamina/condroitina e collagene di tipo II) usando anche l'Helsinki Chronic Pain Index (una scala simile alle sovraccitate), riportando miglioramenti e buona tollerabilità (9). In parallelo, esistono trial su diete supplementate con una miscela di curcuminoidi, collagene idrolizzato e tè verde in cani con osteoartrite, a supporto dell'idea che alcuni fitocomplessi, se correttamente veicolati, possano contribuire a un miglioramento clinico (10). Spesso le vie metaboliche e molecolari che mediano l'effetto dei botanicals non sono del tutto note o chiarite, ci si affida per lo più a test di tipo empirico, che ne dimostrano comunque l'utilità.

Cane vs gatto

Attenzione però a cane versus gatto: nel gatto, dove palatabilità e sensibilità individuale sono spesso decisive, i botanicals "amari" e i blend complessi possono trasformarsi in un prodotto inutilizzabile. Ovviamente per i motivi affrontati in precedenza nel caso di queste materie prime diventa ancora più importante scegliere estratti con specifiche chiare (titolazione, solventi, controllo contaminanti).

Forme di somministrazione: la biochimica conta, ma anche la ciotola

A parità di ingrediente, la forma può determinare il successo o il fallimento. Nel gatto, la letteratura su accettabilità e facilità di somministrazione è relativamente

unanime: in uno studio randomizzato su formulazioni “veicolo”, gli oli sono risultati più semplici da somministrare e meglio accettati rispetto alle capsule (11).

In generale, quando si parla di palatabilità, una buona norma da seguire è che le forme solide sono spesso più problematiche nei felini, e la scelta della forma può influenzare in modo sostanziale l'accettazione (12).

Volendo riassumere un ragionamento da tenere sempre presente nella formulazione di un prodotto per cane o gatto bisogna ricordare che:

- nel cane si può lavorare con dosaggi e forme più “generose” (soft chew, compresse appetibili), perché la compliance è mediamente più gestibile;
- nel gatto vince spesso la formula essenziale, in piccolo volume e con altissima accettazione.

Attenzione alla sicurezza

Se si vuole costruire un prodotto realmente utile per supportare la gestione di dolore e infiammazione cronici si deve prestare moltissima attenzione a standardizzazione degli attivi (omega-3/EPA/DHA reali, titolazione botanicals, qualità PEA); stabilità (soprattutto per i grassi: ossidazione dei lipidi, eventuale protezione con antiossidanti, packaging); controllo contaminanti (soprattutto in botanicals e EPA/DHA) e costanza di lotto.

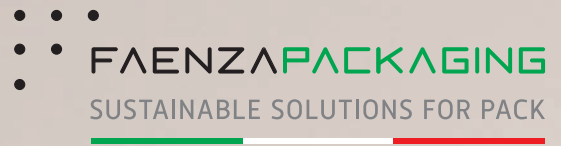
Conclusioni

Il mercato dei prodotti “naturali” per dolore e infiammazione cronici è pieno di promesse. Bisogna tuttavia prestare attenzione poiché la letteratura scientifica è spesso ai primordi, in questi campi, nonostante siano abbondanti le prove di “popular science” o semplicemente gli aneddoti tradizionali. In questo campo più che in altri la scienza non deve essere un requisito collaterale ma un'indicazione chiara da seguire. In ultimo, si deve sempre ricordare che qualunque sia la formula, se il cane o il gatto non ritiene che sia quella giusta, l'efficacia resta veramente teorica! Nel prossimo articolo approfondiremo una classe specifica di materie prime/fitomolecole utilizzate con grande successo nella gestione di infiammazione e dolore cronici: i cannabinoidi.

Bibliografia

1. Rychel JK. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Top Companion Anim Med.* 2010;25(1):20–25.
2. Gruen M, Lascelles BDX, Collieran E et al. 2022 AAHA pain management guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2022;58(2):55–76.
3. Roush JK, Cross AR, Renberg WC et al. Evaluation of the effects of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on weight bearing in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc.* 2010;236(1):67–73.
4. Corbee RJ, Barnier MM, van de Lest CH, Hazewinkel HA. The effect of dietary long-chain omega-3 fatty acid supplementation on owner's perception of behaviour and locomotion in cats with naturally occurring osteoarthritis. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2013;97(5):846–853.
5. Barbeau-Grégoire M, Otis C, Cournoyer A et al. A 2022 systematic review and meta-analysis of enriched therapeutic diets and nutraceuticals in canine and feline osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10384.
6. Lenox CE, Bauer JE. Potential adverse effects of omega-3 fatty acids in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2013;27(2):217–226.
7. Della Rocca G, Gamba D. Chronic pain in dogs and cats: is there place for dietary intervention with micro-palmitoylethanolamide? *Animals (Basel).* 2021;11(4):952.
8. Briskey D, Craddock E, Rao A, Mills PC. Levagen+ (palmitoylethanolamide) alleviates joint pain and reduces the impact of joint pain in canines and felines: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Front Vet Sci.* 2026;13:1703143.
9. Martello E, Bigliati M, Adami R et al. Efficacy of a dietary supplement in dogs with osteoarthritis: a randomized placebo-controlled, double-blind clinical trial. *PLoS One.* 2022;17(2):e0263971.
10. Comblain F, Barthélémy N, Lefèbvre M et al. A randomized, double-blind, prospective, placebo-controlled study of the efficacy of a diet supplemented with curcuminoids extract, hydrolyzed collagen and green tea extract in owner's dogs with osteoarthritis. *BMC Vet Res.* 2017;13(1):395.
11. Traas AM, Fleck T, Ellings A et al. Ease of oral administration and owner-perceived acceptability of triglyceride oil, dissolving thin film strip, and gelatin capsule formulations to healthy cats. *Am J Vet Res.* 2010;71(6):610–614.
12. Adenot CC, Abdelhakim HE. Palatability assessment of oral dosage forms for companion animals: a systematic review. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2022;77:103841.

Ascolto, professionalità e innovazione.



Ti garantiamo il ciclo completo interno: ecco perché siamo il partner ideale per produrre il tuo packaging sostenibile.

UNI EN ISO 9001:2008



SISTEMA DI GESTIONE QUALITÀ CERTIFICATO

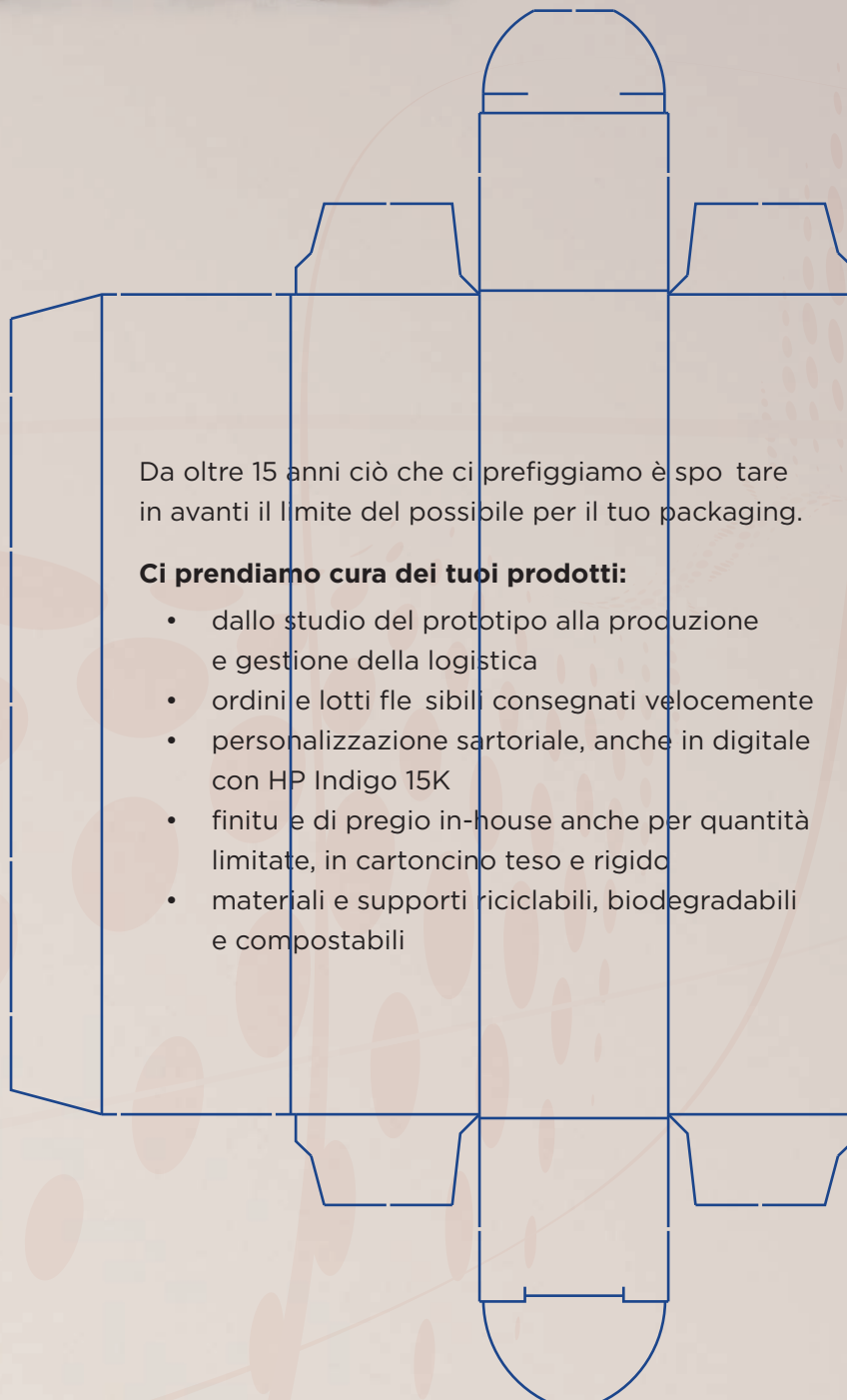


PEFC
PFC01331-872
Funding Sustainable Forest Management



FSC
FSC® C020465
The mark of responsible forestry
Only the products that are identified as such on this document are FSC® certified





Da oltre 15 anni ciò che ci prefiggiamo è spostare in avanti il limite del possibile per il tuo packaging.

Ci prendiamo cura dei tuoi prodotti:

- dallo studio del prototipo alla produzione e gestione della logistica
- ordini e lotti flessibili consegnati velocemente
- personalizzazione sartoriale, anche in digitale con HP Indigo 15K
- finiture di pregio in-house anche per quantità limitate, in cartoncino teso e rigido
- materiali e supporti riciclabili, biodegradabili e compostabili

Visit us:



faenzapackaging.com



the
healthea
group



**The Alliance evolves.
Growing stronger.
Making it happen.**

Born to unite excellence, The Healthea Group is evolving into a unique and integrated ecosystem. We are consolidating our strength to provide a One-Stop-Shop CDMO where every vision takes its definitive shape.

One partner, one mission: making the future happen.

www.healtheagroup.eu

The healthea group is:

biodue

biokosmes

farcodeerma

healthea
licensing

rolf kullgren

Dai ghiacci della Groenlandia alle applicazioni emergenti

I lipidi e le novità della letteratura scientifica



A. Baldi • Scientific and Regulatory advisor, NuTRE – Nutraceutical Tailored Research Ecosystem, a Geocomp division • alessandra.baldi@nutre.eu

In un'epoca, compresa tra gli anni '50 e la fine degli anni '80, in cui i lipidi alimentari venivano demonizzati e indicati come i principali architetti dell'ostruzione arteriosa e del declino metabolico, due ricercatori Danesi, Hans Olaf Bang e Jorn Dyerberg, si avventurarono nel 1970 tra i ghiacci della Groenlandia, sulla costa nord-occidentale, per studiare i livelli di lipidi sierici in una popolazione che sembrava ignorare i manuali di medicina di Copenhagen: gli Inuit. Nonostante una dieta basata quasi esclusivamente su carne e grasso di foca e balena, con quantità relativamente piccole di pesce azzurro, gli Inuit mostravano una salute cardiovascolare straordinaria e livelli di infiammazione sistemica quasi nulli. La spedizione di Bang e Dyerberg, che portò alla teorizzazione del paradosso eschimese, si basava su lavori precedenti, come la scoperta degli acidi grassi essenziali da parte di George e Mildred Burr negli anni '20 e la scoperta delle prostaglandine da parte di Ulf von Euler un decennio dopo. Le ricerche pionieristiche di questi due scienziati in Groenlandia furono fondamentali per stimolare l'interesse della comunità medica per gli acidi grassi omega-3. Il loro primo articolo, pubblicato nel 1971 su *The Lancet*, era relativo a una prima indagine sui lipidi plasmatici e sulle lipoproteine, i cui risultati, sulla linea delle ricerche del Professor Keys, portarono gli autori a teorizzare che specifici acidi grassi nella dieta degli Inuit potevano essere importanti modulatori del rischio aterosclerotico. Qualche anno dopo, pubblicarono un secondo articolo che poneva a confronto i livelli dei lipidi plasmatici di 130 Inuit della Groenlandia, 32 Inuit residenti in Danimarca e 31 Danesi caucasici. Lo studio portò a due osservazioni fondamentali. In primo luogo, i livelli di omega-6 erano molto più bassi nel plasma degli Inuit nativi. Ciò contraddiceva la loro ipotesi iniziale secondo cui, indistintamente, tutti gli acidi grassi polinsaturi della dieta fossero responsabili dei bassi livelli di colesterolo totale e trigliceridi nel sangue. Analisi successive sulla dieta tipica degli Inuit dimostrarono che, coerentemente con i risultati delle analisi del sangue, i loro cibi erano poveri di omega-6, ma ricchi di due acidi grassi polinsaturi per l'epoca insoliti: l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA). In una terza pubblicazione, Dyerberg e Bang iniziarono a delineare i nessi meccanicistici tra la dieta Inuit, i livelli plasmatici di acidi grassi polinsaturi omega-3 e la cardiopatia aterosclerotica. Verso la metà degli anni '70, l'identificazione del trombassano e della prostaciclina rivelò l'esistenza di potenti regolatori dell'aggregazione

piastrinica e della vasocostrizione, attori chiave nei processi di trombosi ed emostasi. In questo terzo studio gli autori ipotizzarono che l'EPA potesse ridurre il rischio cardiovascolare, non soltanto agendo sulla colesterolemia, ma anche attraverso proprietà antitrombotiche derivanti dalla sua conversione in eicosanoidi antiaggreganti. L'idea che gli acidi grassi influenzassero la salute vascolare attraverso vie indipendenti dal colesterolo fu rivoluzionaria, anticipando le scoperte sulle proprietà antiaritmiche, antinfiammatorie dell'EPA, del DHA e dei loro mediatori. Fu, dunque, la scoperta degli elevati livelli di omega-3 che si presentava nei nativi Inuit, ma non negli Inuit emigrati o nei Danesi caucasici, a costituire il nucleo della ricerca dei due scienziati Danesi che poneva alla comunità scientifica una domanda fondamentale: gli omega-3 hanno effettivamente un ruolo protettivo sull'apparato cardiovascolare? Questa fu la miccia che fece esplodere la ricerca sugli omega-3, che ha portato, negli ultimi 10 anni, alla pubblicazione di circa 1.800 studi clinici sul tema (1,2). Oltre agli omega-3, la ricerca contemporanea ha ampliato i propri orizzonti verso una vasta gamma di lipidi che negli ultimi anni hanno accumulato prove di efficacia clinica sempre più solide, dimostrando benefici significativi in diverse aree d'intervento.

I lipidi costituiscono un gruppo altamente diversificato di biomolecole, la cui complessità deriva dalla loro architettura modulare: le molecole lipidiche sono assemblate a partire da blocchi costitutivi distinti, come glicerolo, catene acil-alchil-alchenil, basi sfingoidi, gruppi fosfato e saccaridi, ciascuno con un metabolismo, una regolazione enzimatica e un'attività specifici. La classificazione più ampiamente accettata dei lipidi si basa, infatti, sulla loro composizione chimica, anche se, tuttavia, la ricerca moderna sta pian piano rendendo obsoleta la classificazione tradizionale che, ad oggi, risulta essere in ogni caso più ampiamente utilizzata.

Grazie alla lipidomica, ossia lo studio approfondito dei lipidi nei sistemi biologici, diventata uno strumento importante nella ricerca nutrizionale, in quanto consente l'analisi dettagliata dei profili lipidici e delle loro interazioni con la dieta e il metabolismo, nascono nuovi tentativi di classificare questi nutrienti, che riconoscono che l'identità di un lipide non è definita solo dalla sua

struttura chimica, ma dal suo ruolo all'interno di una complessa gerarchia funzionale che comprende struttura, segnalazione ed energia.

Un recentissimo esempio di questo fenomeno è fornito da un paper pubblicato a inizio marzo sulla rivista *Bioinformatics* della International Society for Computational Biology. L'articolo, a firma per metà italiana e per metà britannica, ha presentato una nuova estensione messa a punto per la piattaforma dedicata all'analisi dei dati di lipidomica, LipidOne, pubblicamente accessibile all'indirizzo <https://lipidone.eu/>. In particolare, il modulo Functional Lipid Analysis, si basa su una libreria di 42 indici lipidici funzionali definiti. Per ciascun indice, è stato proposto anche un set di proteine che catalizzano, regolano o rispondono in modo coerente alle specie lipidiche coinvolte, tra cui aciltransferasi, lipasi, desaturasi, elongasi, trasportatori ed enzimi regolatori chiave.

Per facilitare l'interpretazione, gli indici sono raggruppati in tre principali categorie funzionali, corrispondenti ai ruoli principali dei lipidi nei sistemi biologici:

- **Indici strutturali:** che descrivono le caratteristiche quantitative e qualitative dei lipidi associati alla membrana.
- **Indici di segnalazione:** che tracciano le specie e le sottoclassi lipidiche coinvolte nella segnalazione cellulare, nell'infiammazione e nella comunicazione intercellulare.
- **Indici correlati all'energia:** che includono le specie lipidiche coinvolte nell'immagazzinamento dell'energia metabolica, nella mobilizzazione e nella funzione mitocondriale (3).

Novità della letteratura

Nella presente indagine sulle novità della letteratura riguardo allo studio dei lipidi ci siamo concentrati sulle evidenze di efficacia clinica, pubblicate nell'ultimo anno, caratterizzate da target di utilizzo emergenti per tali attivi nutraceutici.

Emicrania

Studi clinici randomizzati, controllati con placebo, condotti in doppio cieco, pubblicati di recente, mettono in

luce il ruolo dell'assunzione dell'EPA nella gestione di diverse forme di emicrania. In particolare, gli studi di Yeh et al. e Wang et al. si sono concentrati sull'emicrania episodica, validando l'efficacia di dosaggi compresi tra 1,8 e 2 g/die di EPA nella riduzione della frequenza e dell'intensità del dolore, con un parallelo miglioramento significativo del profilo lipidico, in termini di un abbassamento del colesterolo totale, del colesterolo LDL e dei trigliceridi, e una riduzione del ricorso a farmaci sintomatici ($p < 0,05$). Il quadro è stato ulteriormente consolidato dalla ricerca di Mohammadnezhad et al., che ha esteso questi benefici ai pazienti affetti da emicrania cronica, evidenziando una riduzione drastica dei giorni di cefalea mensile (circa 7 giorni in meno rispetto ai 3 del placebo). Collettivamente, queste ricerche suggeriscono che un trattamento di 12 settimane con 2 g di EPA agisca come un efficace modulatore della neuro-infiammazione, abbassando il disagio dovuto a questa condizione con un impatto positivo sulla qualità della vita.

Gli autori propongono tre meccanismi principali attraverso i quali l'EPA eserciterebbe il suo effetto sull'emicrania. Il primo meccanismo è l'attenuazione della neuroinfiammazione, in particolare, attraverso l'inibizione dell'enzima ciclossigenasi con la riduzione della sintesi di prostaglandine della serie 2 e leucotrieni della serie 4, inoltre, l'EPA è il precursore delle resolvine della serie E, molecole che spengono attivamente l'infiammazione neurogenica nel sistema trigemino-vascolare. Il secondo meccanismo è collegato al fatto che l'arricchimento di EPA nei fosfolipidi di membrana dei neuroni influenzi direttamente la trasmissione del segnale. L'integrazione di EPA nella dieta altera la fluidità delle membrane neuronali, modulando l'attività dei canali ionici e riducendo l'iper-eccitabilità dei neuroni corticali. In particolare, nello studio di Mohammadnezhad et al. viene ipotizzato che l'EPA possa inibire il rilascio del Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), il neuropeptide principale responsabile della vasodilatazione e della sensibilizzazione al dolore durante l'attacco emicranico. Oltre all'effetto diretto sul dolore, l'EPA agisce sul sistema di vascolarizzazione cerebrale, migliorando la disponibilità di ossido nitrico, favorendo una reattività vascolare più stabile e prevenendo i fenomeni di vasocostrizione/

vasodilatazione estrema tipici delle fasi precoci dell'attacco. Inoltre, come evidenziato da Yeh et al., la riduzione dei trigliceridi e del colesterolo LDL contribuirebbe a diminuire lo stato infiammatorio sistemico di basso grado, che spesso agisce come fattore facilitante per la cronicizzazione dell'emicrania (4-6).

Emodialisi

Le malattie cardiovascolari colpiscono più di due terzi delle persone sottoposte a emodialisi e sono responsabili di oltre il 75% dei decessi associati. Si stima che la mortalità cardiovascolare sia 20 volte superiore a quella della popolazione generale nei dializzati. Uno studio clinico patrocinato dalla *Heart and Stroke Foundation of Canada*, condotto in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, che ha coinvolto 26 centri sperimentali tra Canada e Australia, si poneva l'obiettivo di confermare l'effetto protettivo degli omega-3 sul sistema cardiovascolare di soggetti dializzati. Tra il novembre 2013 e il luglio 2019, un totale di 1228 partecipanti è stato randomizzato in due gruppi, uno trattato con olio di pesce (4 g di acidi grassi polinsaturi omega-3/die deodorati a vapore, aromatizzati agli agrumi, in quattro capsule da 1 g contenenti un totale di 1,6 g di EPA e 0,8 g di DHA) e uno trattato con placebo (olio di mais aromatizzato agli agrumi). L'aderenza al regime di studio è stata valutata presso un laboratorio indipendente, dove l'incorporazione di acidi grassi omega-3 nei fosfolipidi plasmatici è stata misurata a 3 mesi in un campione selezionato casualmente di 232 partecipanti. L'endpoint primario del trial era la valutazione complessiva degli eventi cardiovascolari gravi, tra cui mortalità per arresto cardiaco, infarto miocardico fatale e non fatale, malattia vascolare periferica e ictus fatale e non fatale. Gli endpoint secondari includevano l'estensione dell'endpoint primario per includere cause di morte non cardiache, i singoli componenti dell'endpoint primario e un primo evento cardiovascolare o morte per qualsiasi causa. Durante il follow-up, che ha avuto una durata di 3,5 anni, il tasso di eventi cardiovascolari gravi è stato significativamente inferiore nel gruppo trattato con olio di pesce rispetto al gruppo placebo (0,31 vs. 0,61 per 1000 giorni-paziente; hazard ratio, 0,57; intervallo di confidenza [CI] al 95%,

0,47-0,70; $p < 0,001$). Il tasso dell'endpoint che includeva cause di morte non cardiache, è apparso inferiore nel gruppo olio di pesce rispetto al gruppo placebo, con un hazard ratio di 0,77 (CI al 95%, 0,65-0,90). L'hazard ratio per la morte cardiaca era pari a 0,55 (IC al 95%, 0,40-0,75), per l'infarto miocardico fatale e non fatale, 0,56 (IC al 95%, 0,40-0,80), per la malattia vascolare periferica che ha portato all'amputazione, 0,57 (IC al 95%, 0,38-0,86), per l'ictus fatale e non fatale, 0,37 (IC al 95%, 0,18-0,76), e per un primo evento cardiovascolare o morte per qualsiasi causa, 0,73 (IC al 95%, 0,61-0,87). Lo studio ha dimostrato che il tasso di eventi cardiovascolari gravi era circa il 40% inferiore (hazard ratio, 0,57; IC al 95%, 0,47-0,70; $p < 0,001$) tra i soggetti del gruppo trattato rispetto a quelli del gruppo placebo, suggerendo che l'integrazione con omega-3 potrebbe essere un valido supporto per la salute cardiovascolare dei soggetti sottoposti a emodialisi (7).

Ustioni

L'ustione, come tipologia di trauma, è riconosciuta tra gli stress fisiologici più gravi accompagnati da alterazioni metaboliche, tra cui infiammazione, stress ossidativo e insulino-resistenza. A seconda della gravità delle ustioni, i mediatori infiammatori portano a situazioni ipermetaboliche che perdurano per settimane dopo la lesione e che possono contribuire all'instaurarsi di uno stato di malnutrizione. La proteolisi, la lipolisi e la gluconeogenesi innescano l'infiammazione sistemica. Inoltre, l'insulino-resistenza può verificarsi a causa dello stress endoplasmatico nei muscoli, nella pelle e nel tessuto adiposo. L'iperglicemia aumenta la suscettibilità del paziente alle infezioni, il che comporta un ritardo nella guarigione delle ferite, un elevato rischio di sepsi e altre comorbidità. Seppur condotto su un campione cospicuo di soggetti, è stato di recente pubblicato uno studio clinico randomizzato controllato e condotto in doppio cieco che, per la prima volta, è andato a valutare l'efficacia dell'integrazione con l'EPA sui marcatori infiammatori e sull'omeostasi del glucosio in pazienti con ustioni non gravi.

Ventiquattro pazienti con ustioni che coprivano meno del 20% della superficie corporea totale sono stati suddivisi in due gruppi, un gruppo trattato con olio di pesce



INGREDIENTI DI QUALITÀ PER INTEGRATORI ALIMENTARI



OLI NUTRIZIONALI

OMEGA 3

- Olio di semi di Lino in polvere con min. 48% acidi grassi Omega-n
- Contiene min. 33% acido ALA con acidi Linoleico e Oleico
- Origine europea



ENOTERA

- Olio di semi di Enotera in polvere microncapsulato
- con min. 50% olio, di cui min. 4% acido GLA
- Polvere scorrevole, dispersibile in acqua

DHA

- Olio liquido da Alghe con min. 40% DHA
- Esclusivamente da microalga Schizochytrium sp.
- Disponibile anche come olio in polvere microncapsulato, con min. 10% DHA, dispersibile in acqua fredda

antonazzo@pfannenschmidt.de

Tel. +49 40 555 866 63

www.pfannenschmidt.de

PFANNENSCHMIDT-HAMBURG



(1,5 g/die di EPA e 600 mg/die di DHA) e un gruppo controllo (1,5 g/die di olio di mais e 600 mg/die di DHA) per tre settimane. Proteina C-reattiva (PCR), velocità di eritrosedimentazione (VES), glicemia a digiuno, albumina, pre-albumina (PAB), transferrina e concentrazione di insulina sono state misurate al basale e alla fine del tempo di trattamento. È stato calcolato l'indice di resistenza all'insulina HOMA-IR. La durata della degenza ospedaliera è stata valutata come endpoint secondario. La riduzione dei livelli sierici di VES e PCR è stata significativamente maggiore nel gruppo trattato con olio di pesce rispetto ai controlli ($p < 0,001$). Inoltre, l'insulina sierica a digiuno è diminuita significativamente nel gruppo trattato con olio di pesce ($p < 0,001$). Anche la sensibilità all'insulina è migliorata significativamente nel gruppo trattato con olio di pesce rispetto ai controlli ($p = 0,001$). Mentre, la durata della degenza ospedaliera non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi. L'effetto clinicamente più significativo è stato osservato sui livelli sierici di glicemia a digiuno e insulina. Questi risultati incoraggianti dovranno essere confermati da altri studi clinici su una popolazione più ampia per confermare l'efficacia (8).

Plasmalogeni ed elastina

In ultimo presentiamo uno studio che non ha un target innovativo per l'utilizzo dei lipidi in nutraceutica ma che studia l'effetto di composti lipidici che stanno guadagnando, di recente, l'interesse della comunità scientifica, i plasmalogeni, in combinazione con elastina.

I plasmalogeni sono stati estratti da ascidie (*Halocynthia-rotetzii*), organismi marini bentonici sessili, appartenenti al subphylum dei tunicati, che vivono attaccati a rocce o substrati duri, mentre l'elastina impiegata derivava dalla lavorazione del tonno. I plasmalogeni sono una classe di fosfolipidi particolarmente abbondanti nel sistema nervoso e nel cuore. Inoltre queste molecole legano e possono dunque fungere da carrier degli acidi grassi omega-3 EPA e DHA. L'elastina, invece, migliora l'elasticità vascolare e aumenta la vascolarizzazione cerebrale. È noto che sia i livelli di plasmalogeno sia i livelli di elastina nel cervello diminuiscono con l'avanzare dell'età. Nel trial clinico randomizzato, doppio cieco, controllato

con placebo, di Yamada et al. sono stati valutati gli effetti benefici di un integratore a base di plasmalogeno ed elastina sulla funzione mnemonica in 126 giapponesi sani di età compresa tra 50 e 79 anni. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere un integratore che forniva un dosaggio di plasmalogeno di 0,5 mg/die ed elastina 100 mg/die o un placebo per 16 settimane. Per la valutazione della memoria è stato utilizzato il Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT) come endpoint primario, sviluppato per rilevare il deterioramento della memoria quotidiana e per monitorare i cambiamenti a seguito dei trattamenti per la funzione mnemonica. Il confronto della differenza media tra la baseline e i tempi di studio della funzione cognitiva nel test RBMT ha mostrato punteggi significativamente più alti per le categorie "nome di battesimo" e "riconoscimento dei volti" nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo. Nell'analisi stratificata dei soggetti di età >75 anni, il gruppo trattato ha ottenuto punteggi significativamente superiori rispetto al placebo per le categorie: "appartenenza (ricordo di oggetti)", "riconoscimento dei volti" e "riconoscimento di immagini". L'analisi stratificata dei soggetti di sesso femminile ha mostrato punteggi significativamente più alti per le categorie "nome e cognome" e "appartenenza" del test RBMT nel gruppo trattato. Inoltre, il punteggio relativo alla funzione motoria è risultato significativamente più alto nel gruppo trattato. Questi risultati indicano che l'integratore formulato di plasmalogeno ed elastina potrebbe essere utile per migliorare le disfunzioni della memoria nei soggetti anziani sani (9).

Conclusioni

In conclusione, l'avvento della lipidomica ha permesso di ridefinire il ruolo dei lipidi. Da semplici macronutrienti con funzione energetica e strutturale, sono oggi riconosciuti come molecole bioattive capaci di modulare complessi pathway biochimici e processi di segnalazione cellulare. Partendo dagli studi pionieristici dei ricercatori danesi Bang e Dyerberg, l'impiego dei lipidi in ambito clinico si è evoluto, superando i confini delle storiche applicazioni cardiovascolari, cognitive e oculari per abbracciare target emergenti e meccanismi d'azione più ampi,

come quelli presentati nel presente approfondimento sulle ultime pubblicazioni della letteratura. Sebbene, per ragioni di sintesi, non siano state approfondite molecole di natura lipidica diverse dai classici omega-3, come per esempio glicerofosfolipidi (fosfatidilcolina, fosfatidilserina e fosfatidilinositolo) e fitosteroli, che pure stanno raccogliendo crescenti evidenze di efficacia in molteplici ambiti, appare chiaro come l'orizzonte nutraceutico si stia ampliando.

Bibliografia

1. Harris WS, Calder PC, Mozaffarian D et al. Bang and Dyerberg's omega-3 discovery turns fifty. *Nat Food*. 2021;2(5):303-305.
2. Clayton PR, Ladi S. From alga to omega; have we reached peak (fish) oil? *J R Soc Med*. 2015;108(9):351-357.
3. Alabed HBR, Mancini DF, Pergola M et al. Functional lipid analysis via index-based lipidomics profile: a new computational module in LipidOne. *Bioinformatics*. 2026;bttag090.
4. Mohammadnezhad G, Assarzaghan F, Koosha M, Esmaily H. Eicosapentaenoic acid versus placebo as adjunctive therapy in chronic migraine: a randomized controlled trial. *Headache*. 2025;65(1):153-163.
5. Yeh EL, Yang CP, Lin SW, Wang HF. Feasibility of fish oil supplementation on headache symptoms and blood lipids in migraine patients. *Brain Behav*. 2024;14(12):e70149.
6. Wang HF, Liu WC, Zailani H et al. A 12-week randomized double-blind clinical trial of eicosapentaenoic acid intervention in episodic migraine. *Brain Behav Immun*. 2024;118:459-467.
7. Lok CE, Farkouh M, Hemmelgarn BR et al. Fish-oil supplementation and cardiovascular events in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2026;394(2):128-137.
8. Mousavi MA, Mousavi SN, Shaghghi A, Sabet SA. Eicosapentaenoic acid decreases inflammation and improves glucose homeostasis in patients with burns: a randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2025;15(1):40551.
9. Yamada S, Shirai M, Katsumata M et al. Beneficial effects of a formulated supplement of Ascidiacea (*Halocynthia roretzi*)-derived plasmalogen and tuna-derived elastin on memory function in elderly Japanese subjects; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Oleo Sci*. 2024;73(10):1319-1328.

SynBalance
LIFEWIDE PROBIOTICS

READY TO CONNECT
**VITAFOODS
EUROPE**

Barcelona, 5th - 7th May

Booth n. 3K140



A NEW BALANCE BEGINS
**WAKE UP
YOUR CORE**

Adulterazione del ginseng

Valutazione dell'autenticità dei prodotti commerciali a livello globale



R. Muscatello • r.muscatello@cube-labs.com

Introduzione

Contesto

Il tema dell'adulterazione del *Panax ginseng* era già stato affrontato nel 2018 sulle pagine di CEC - Integrazione Nutrizionale, dove veniva evidenziata una percentuale elevata di prodotti non conformi nel mercato europeo (1). Oggi l'argomento viene ripreso e aggiornato alla luce di una nuova revisione pubblicata su Natural Product Communications dal Botanical Adulterants Prevention Program (BAPP), dedicata all'adulterazione della radice di ginseng e dei relativi estratti (2).

Classificazione botanica del ginseng

Il termine "ginseng" non indica una singola pianta, ma un insieme di specie appartenenti al genere *Panax* (Araliaceae), che comprende circa 16 specie. Tra queste, *Panax ginseng* C.A. Meyer (ginseng asiatico), *P. quinquefolius* L. (ginseng americano) e *P. notoginseng* (Burk.) F.H. Chen (tienchi ginseng) sono le più coltivate e impiegate a livello commerciale (1). Nel complesso, il ginseng è oggi una delle piante più consumate e studiate al mondo, con una distribuzione di prodotti che supera i 190 Paesi e un mercato globale che, secondo le stime, potrebbe raggiungere 17,9 miliardi di dollari di vendite annue entro il 2030 (2). Il prezzo dei prodotti varia sensibilmente in funzione della specie, dell'età di maturazione, della qualità, dell'origine geografica e delle condizioni di crescita. Per il ginseng asiatico, il mercato internazionale distingue comunemente due categorie: il "ginseng bianco", ottenuto da radici raccolte tra i 4 e i 7 anni, lavate, pelate ed essiccate; e il "ginseng rosso", ricavato da radici fresche sottoposte a trattamento a vapore, che conferisce una struttura più traslucida e una consistenza caratteristica (3).

Uso tradizionale e rischio di adulterazione

La radice di *P. ginseng* è stata per oltre duemila anni un pilastro dei sistemi di medicina tradizionale dell'Asia orientale e, in chiave moderna, viene spesso inquadrata come adattogeno. Parallelamente, il ginseng americano ha avuto un ruolo di rilievo nelle tradizioni erboristiche nordamericane: numerose tribù dei Nativi Americani, nei territori di crescita della pianta, ne hanno fatto uso per secoli. Il tienchi ginseng, invece, è tradizionalmente associato a impieghi differenti, in particolare in relazione alla viscosità ematica (2).

Tabella 1 • Tipi comuni di adulterazione del *Panax ginseng*

Metodi	Esempi
Materiali vegetali non appartenenti al genere <i>Panax</i> etichettati erroneamente come “ginseng”	I nomi comuni che includono il termine “ginseng” vengono usati in molti Paesi per indicare anche specie non appartenenti al genere <i>Panax</i> . Alcuni degli esempi: <i>Eleutherococcus senticosus</i> , <i>Withania somnifera</i> e <i>Lepidium meyenii</i>
Adulterazione di una specie di <i>Panax</i> con un'altra	Adulterazione del <i>Panax ginseng</i> con <i>P. quinquefolius</i> , o viceversa
Adulterazione delle specie di <i>Panax</i> con altri materiali vegetali o sostanze di valore inferiore	Uso di agenti di volume inerti o l'aggiunta di agenti riempitivi (es., fosfato bicalcico, segatura)
Miscelazione/sostituzione di varie parti della pianta di ginseng	Gli estratti di foglie di ginseng vengono aggiunti agli estratti di radice di ginseng per rafforzare il contenuto di ginsenosidi nei certificati di analisi e nelle affermazioni sull'etichetta
Riduzione della qualità e della potenza delle preparazioni <i>Panax</i>	Aggiungere materiale di scarto noto come “marc” (polvere esausta di ginseng)

Da: 2.

Nonostante il nome comune condiviso, le principali specie commerciali del genere *Panax* differiscono in modo marcato per composizione chimica e, di conseguenza, per profilo di attività farmacologica. In particolare, varia il rapporto tra ginsenosidi (4), un gruppo di saponine triterpeniche considerate tra i principali marcatori e responsabili di molte attività biologiche (6):

- *Panax ginseng* (ginseng asiatico/coreano): tende a presentare una maggiore quota relativa di Rg1 rispetto al ginseng americano. Questo si associa, sul piano clinico, a un effetto più “stimolante”.
- *Panax quinquefolius* (ginseng americano): mostra generalmente una prevalenza di Rb1 e una quota relativamente inferiore di Rg1, configurando un profilo più “cool/calming”, cioè maggiormente orientato a un'azione di tipo riequilibrante e calmante sul sistema nervoso centrale.

Si comprende quindi come un consumatore possa essere indotto in errore: qualora intenda acquistare un integratore a base di radice di *Panax ginseng* per le sue proprietà toniche, adattogene ed energizzanti, ma il prodotto risulti adulterato con *Panax quinquefolius*, l'effetto ottenuto risulterà opposto, manifestandosi come prevalentemente calmante.

È noto che il contenuto di ginsenosidi nella radice e nei peli radicali aumenti con l'età della pianta, soprattutto dal primo al quinto anno di crescita nel caso di *P. ginseng*. Analisi condotte su foglie e radici di ginseng asiatico hanno evidenziato un set ricorrente di ginsenosidi

“maggiori”, tra cui Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Re, Rf, Rg1, Rg2 e Rh1. Le foglie presentano spesso concentrazioni complessive più elevate rispetto alle radici e i livelli di ginsenosidi nelle foglie tendono a raggiungere il picco già nel primo o nel secondo anno, mentre nelle radici i massimi si osservano tipicamente intorno al quinto anno. Questa asimmetria – unita al maggiore valore di mercato delle radici di cinque e sei anni (che possono costare sensibilmente più delle radici di quattro anni) – contribuisce a spiegare perché la frode e l'adulterazione siano tematiche centrali nel comparto (2).

Non sorprende quindi che, lungo la filiera, siano state descritte numerose modalità di adulterazione (Tabella 1). A complicare ulteriormente il quadro interviene anche la dimensione terminologica e culturale: nella Medicina Tradizionale Cinese, il termine “seng (参)” è storicamente associato a radici carnose impiegate come tonici. Di conseguenza, piante con radici simili – come *Eleutherococcus senticosus* o *Withania somnifera* – possono essere commercializzate con denominazioni che richiamano il “ginseng”, generando confusione, sovrapposizioni improprie e, nei casi peggiori, etichettature errate (2).

Nuova pubblicazione del Botanical Adulterants Prevention Program

Il nuovo studio (2) ha condotto una ricerca sistematica della letteratura su Google Scholar, PubMed e ScienceDirect, includendo studi sull'adulterazione in prodotti

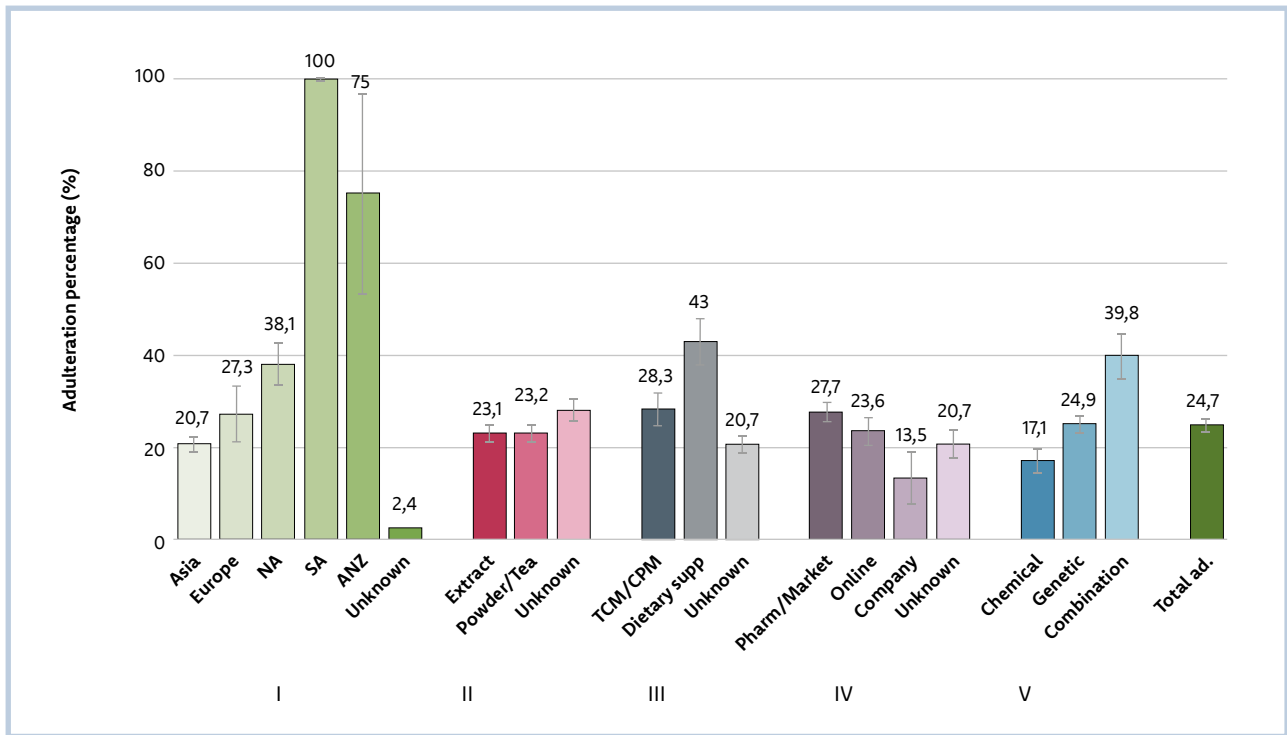


Figura 1 • Il grafico mostra le percentuali di adulterazione (%) con barre di errore (errore standard della proporzione) suddivise in 5 categorie:

- I. Regione geografica: Asia (20,7%), Europa (27,3%), NA – Nord America (38,1%), SA – Sud America (100,0%), ANZ – Australia + Nuova Zelanda (75,0%), Sconosciuto (2,4%).
- II. Tipologia di prodotto: Extract (23,1%), Powder/Tea (23,2%), Sconosciuto (28,1%).
- III. Stato regolatorio: TCM/CPM (28,3%), Dietary Supp (43,0%), Sconosciuto (20,7%).
- IV. Punto vendita: Pharm/Market (27,7%), Online (23,6%), Company (13,5%), Sconosciuto (20,7%).
- V. Metodi analitici: Chemical (17,1%), Genetic (24,9%), Combination (39,8%).

Totale adulterazione: Total Ad. (24,7%).

commerciali a base di ginseng (ingredienti sfusi e prodotti finiti) pubblicati dal 2015 all’inizio del 2025. L’autenticazione degli ingredienti botanici è stata riportata per 853 prodotti in 40 studi. L’entità dell’adulterazione è stata calcolata come il numero totale di campioni adulterati determinato dagli autori dello studio in relazione al numero totale di campioni analizzati.

Nel complesso (Figura 1), la media di adulterazione risulta pari al 24,7% (circa 1 su 4 prodotti è adulterato), con differenze per area geografica: tra i campioni con Paese di acquisto noto (n=771), 569 provenivano dall’Asia, 113 dal Nord America, 55 dall’Europa, 30 dal Sud America e 4 da Australia/Nuova Zelanda. I tassi di adulterazione erano più elevati in Nord America (38,1%) e in Europa (27,3%), seguiti dall’Asia (20,7%); il 100% di adulterazione in Sud America va interpretato con cautela perché basato su un solo studio e tutti i campioni presentavano la stessa

adulterazione con ginseng Brasiliano. Anche i dati relativi al territorio australiano e neozelandese, che indicano un tasso di adulterazione del 75%, devono essere interpretati con cautela, poiché si basano sull’analisi di soli quattro campioni.

Lo status regolatorio incide in modo evidente sull’adulterazione: su 853 prodotti, gli integratori alimentari (capsule, softgel, compresse) mostrano una percentuale di adulterazione più alta (43%) rispetto ai prodotti di medicina tradizionale (MTC/CPM) (28,3%), verosimilmente a causa dei requisiti pre-market spesso più rigorosi per i prodotti di medicina tradizionale rispetto al quadro regolatorio, in genere meno stringente, degli integratori.

Anche il canale di vendita è associato a tassi differenti: i prodotti acquistati direttamente dalle aziende presentano l’adulterazione più bassa (13,5%), mentre quelli reperiti tramite farmacie, negozi di alimenti naturali e

mercati alimentari risultano i più critici (27,7%). I campioni acquistati online mostrano un tasso del 23,6%, in linea con quelli per cui la fonte di acquisto non era specificata (20,7%). Gli adulteranti più frequenti includono parti aeree non dichiarate e sostituzioni tra specie di *Panax* (in particolare *P. ginseng*, *P. quinquefolius* e *P. notoginseng*), dovute a differenze di costo, disponibilità o errori di identificazione; più raramente sono state riscontrate radici di specie non correlate etichettate come ginseng. Le barre di errore rappresentano l'errore standard (SE) della proporzione. Come indicato dagli autori, alcune stime derivano da sottogruppi con numerosità ridotta (es. ANZ, n=4; SA, n=30) e le relative barre di errore vanno quindi interpretate con cautela.

Un capitolo a parte riguarda l'adulterazione con principi attivi farmaceutici non dichiarati: otto studi hanno riportato sostanze come testosterone, tadalafil, sildenafil, tolbutamide, glimepiride e metformina. Su 58 campioni analizzati, 28 (48,3%) contenevano almeno uno di questi farmaci, con una prevalenza di prodotti adulterati provenienti dalla Cina e casi sporadici in diversi Paesi europei e asiatici.

Discussione

Le evidenze raccolte tra il 2015 e l'inizio del 2025 confermano che l'adulterazione del *Panax ginseng* è tutt'altro che rara ed è spesso guidata da motivazioni economiche: sostituzioni con alternative più economiche, impiego di parti della pianta non dichiarate e variabilità legata a catene di fornitura complesse e a differenze nei controlli e nelle regole tra regioni e categorie di prodotto.

In linea con quanto già evidenziato nella letteratura precedente (5), la forma di frode più frequente non è tanto l'impiego di "falsi ginseng" lontani dal genere *Panax*, quanto la sostituzione della specie dichiarata con un'altra specie di *Panax* (radice o estratto di radice di *P. quinquefolius* e/o *P. notoginseng*). Il punto sostanziale è che, nonostante il nome comune condiviso, le principali specie commerciali (*P. ginseng*, *P. quinquefolius* e *P. notoginseng*) differiscono per composizione chimica e attività farmacologica, con ricadute dirette su qualità, coerenza d'etichetta ed esperienza d'uso.

Dal punto di vista analitico, molti studi si basano su marker legate ai ginsenosidi, oppure su combinazioni/rapporti tra ginsenosidi, soprattutto quando si valutano estratti. Tra i marker più citati: ginsenoside Rf (utile per differenziare il ginseng asiatico dall'americano), 24(R)-pseudoginsenoside F11 (associato al ginseng americano) e notoginsenoside R1 (marker del tienchi ginseng). Oltre ai singoli marker, sono spesso utilizzati i rapporti tra ginsenosidi (es. Rb1:Rg1, Rb1:Rb2, Rf:F11 e rapporti tra glicosidi protopanaxadiolici/protopanaxatriolici).

Un rapporto operativo ricorrente è Rg1:Rb1, con soglie indicative utili a orientare la distinzione tra ginseng americano e ginseng asiatico/tienchi: valori inferiori a 0,4 sono indicativi di ginseng americano, mentre un rapporto più elevato è caratteristico del ginseng coreano e del notoginseng (6). Va considerato inoltre l'effetto del processo: il ginseng asiatico bianco può contenere malonylginsenosidi (es. malonyl-Rb1, malonyl-Rb2, malonyl-Rc), mentre il ginseng rosso generalmente non li contiene perché degradano durante la cottura a vapore – un dettaglio utile per verificare coerenza tra forma dichiarata e profilo atteso.

Alcune adulterazioni sono più "sottili", come l'inclusione non dichiarata di estratto di foglie di *P. ginseng* all'interno di estratti venduti come "di radice". Per quanto riguarda la distinzione tra radice e foglie di *Panax ginseng*, sono stati proposti alcuni marker: la radice tende ad accumulare molto Rb1, mentre le parti aeree (foglie/steli) tendono a mostrare proporzioni relativamente maggiori di Re, Rd e Rg1. In termini pratici: una radice "pulita" presenta tipicamente una quota di Rb1 elevata (spesso la più rilevante), mentre un'eventuale adulterazione con parti aeree può riflettersi in una riduzione della %Rb1 e in un aumento della %Re e/o %Rd e/o %Rg1 (7).

Sul fronte delle metodiche, la letteratura conferma i limiti dei criteri "visivi": distinguere le radici con morfologia o microscopia è spesso difficile, soprattutto su polveri, estratti e matrici complesse. Per questo vengono impiegate tecniche come LC-MS/LC-UV, TLC/HPTLC, NIR, NMR e altri approcci basati su marker. Un elemento distintivo rispetto ad altre filiere botaniche è la presenza relativamente elevata di metodi genetici, citati in circa metà degli studi (52,9%) (2).

Nonostante ciò, questi metodi non sono ancora pienamente integrati nelle monografie ufficiali, spesso non distinguono la parte della pianta (quindi possono non rilevare adulterazioni con foglie) e non risultano ancora ampiamente adottati dai produttori. Lo studio suggerisce la combinazione di metodi “ortogonali” aumenta sensibilmente la capacità di scoprire frodi. Gli studi che integrano approcci chimici + genetici riportano tassi di adulterazione più elevati (39,8%) rispetto a quelli basati su un solo metodo (solo genetico 24,9%; solo cromatografia/spettroscopia 17,1%). L'interpretazione è lineare: affidarsi a un unico test rischia di lasciare “zone cieche”, mentre una strategia integrata rende più probabile intercettare sia sostituzioni di specie sia alterazioni di composizione/parte di pianta.

In quest'ottica, viene proposto un workflow pratico a livelli: analisi del DNA per confermare l'identità di specie; HPTLC o HPLC-UV/Vis per analizzare parte della pianta; HPLC-MS per intercettare adulterazioni chimiche, inclusi farmaci; e calcolo di rapporti di ginsenosidi per affinare la distinzione tra specie, verificare eventuali processi di trasformazione (bianco vs rosso) e identificare adulterazioni come foglie non dichiarate.

Nel complesso, il tasso di adulterazione stimato di 24,7% risulta sostanzialmente sovrapponibile a stime precedenti: circa 24% in un'analisi del 2020 (5) e circa 25% in un grande programma di valutazione avviato nel 1993 dal BAPP. Il quadro che ne deriva è chiaro: l'adulterazione nel ginseng non mostra segnali di miglioramento, ma appare stabile e persistente. Per il settore nutraceutico, la risposta più efficace non è cercare un “test unico” risolutivo, bensì adottare strategie di controllo integrate,

basate su metodi ortogonali, qualifica dei fornitori e verifiche mirate al rischio, con particolare attenzione alle frodi farmaceutiche per l'impatto diretto sulla sicurezza del consumatore.

Bibliografia

1. Bandinelli C. Botanicals adulteration – valutazione qualitativa di diversi estratti di Korean ginseng (*Panax ginseng*). *L'Integratore Nutrizionale*. 2018;2.
2. Orhan N, Gafner S, Blumenthal M. Ginseng adulteration across global markets and evaluation of commercial product authenticity. *Nat Prod Commun*. 2025.
3. Pang J, Jiang Y, Li G et al. Species identification of *Panax ginseng* throughout the entire industrial chain: from the ginseng field to highly processed products. *Food Control*. 2025;167:110824.
4. Lee SM, Bae BS, Park HW et al. Characterization of Korean red ginseng (*Panax ginseng* Meyer): history, preparation method, and chemical composition. *J Ginseng Res*. 2015;39(4):384-391.
5. Leung KW, Wong AST. Pharmacology of ginsenosides: a literature review. *Chin Med*. 2010;5(1):20.
6. Chen CF. Comparison of the pharmacological effects of *Panax ginseng* and *Panax quinquefolium*. *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(9):1103-1108.
7. Ichim MC, de Boer HJ. A review of authenticity and authentication of commercial ginseng herbal medicines and food supplements. *Front Pharmacol*. 2021.
8. Kim DH. Chemical diversity of *Panax ginseng*, *Panax quinquefolium*, and *Panax notoginseng*. *J Ginseng Res*. 2012;36(1):1-15.
9. Govindaraghavan S. Multiple ginsenosides ratios pattern – a pointer to identify *Panax ginseng* root extracts adulterated with other plant parts? *Fitoterapia*. 2017;121:64-75.



PHARMAXIMA
NUTRITION SUPPORTING LIFE

**Big ideas deserve
the right partner.**

Pharmaxima is an Italian family-owned CDMO specialized in the development and production of food supplements, medical devices, and foods for special medical purposes.

Your next big product, ready to ship. Explore our massive portfolio of ready-to-market products for you next successful supplement.



CBD e sicurezza alimentare

L'aggiornamento EFSA 2026 ridefinisce il profilo di rischio del cannabidiolo



A. Antonelli • Consulente, Roma • armandoantonelli@hylobates.it

L'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) ha pubblicato nel febbraio 2026 un aggiornamento della sua dichiarazione sulla sicurezza del cannabidiolo (CBD) come "Novel food" nell'Unione Europea (1). Tale documento aggiorna lo stato delle conoscenze e le principali incertezze associate al consumo di CBD negli alimenti, in particolare negli integratori alimentari. L'obiettivo dell'assessment è stato quello di valutare le evidenze scientifiche pubblicate dal precedente Statement del 2022 fino a giugno 2024, con l'intento di determinare se ci fossero dati sufficienti per trarre conclusioni sulla sicurezza del CBD come Novel food, e di definire, dove possibile, punti di riferimento tossicologici utili ai fini regolatori.

Cannabidiolo: che cos'è

Il cannabidiolo (CBD) è un composto non psicoattivo presente nella pianta di *Cannabis sativa L.* che negli ultimi anni ha suscitato forte interesse commerciale e scientifico per le sue potenziali proprietà benefiche, incluse modulazioni dell'ansia, dell'infiammazione e di altri aspetti del benessere. A differenza del tetraidrocannabinolo (THC), il CBD non ha effetti euforizzanti o psicotropi tipici della cannabis ricreativa. Può derivare sia da estratti naturali della pianta sia da processi di sintesi chimica.

Nel contesto regolatorio alimentare europeo, il CBD è considerato un Novel food poiché non vi è storia di consumo significativo nell'Unione prima del 15 maggio 1997; pertanto qualsiasi prodotto alimentare o integratore che lo contenga deve essere valutato ai sensi del Regolamento (UE) 2015/2283 sui Novel foods.

Background tecnico-regolatorio

Come detto, il cannabidiolo (CBD) è stato qualificato come Novel food nell'Unione europea ai sensi del Regolamento (UE) 2015/2283 perché non risultava storia di consumo significativa prima del 15 maggio 1997 e, sulla base della sentenza della Corte di giustizia dell'UE (2), può essere considerato alimento se soddisfa i requisiti di legge. L'attuale quadro regolatorio europeo prevede che qualsiasi ingrediente alimentare contenente CBD debba ottenere una autorizzazione come Novel food prima di essere immesso sul mercato; alla fine

di agosto 2025 la Commissione europea aveva ricevuto oltre 200 domande di autorizzazione, con circa 17 dossier in valutazione del rischio presso EFSA.

Nel 2022, l'EFSA ha pubblicato una prima valutazione sulla sicurezza del CBD, evidenziando importanti lacune nei dati e l'impossibilità di stabilire la sicurezza complessiva del CBD come ingrediente alimentare. A fronte di un incremento significativo della letteratura scientifica sul tema, nel 2026 l'Autorità ha aggiornato la sua valutazione, tuttavia non risultano ancora autorizzazioni definitive per prodotti alimentari o integratori contenenti CBD nell'UE.

Per quanto riguarda prodotti a base di CBD, Epidyolex (Epidiolex al di fuori dell'UE) rimane l'unico prodotto autorizzato in ambito medico nel mercato europeo come medicinale per forme specifiche di epilessia, ma questo percorso regolatorio è distinto e non trasferibile alla valutazione come Novel food.

Alcune autorità nazionali ed extra-UE adottano approcci regolatori differenti per usi non medicinali del CBD:

- Nel Regno Unito, l'Food Standards Agency conferma lo status di Novel food per il CBD e richiede autorizzazione per ogni estratto o isolato, fissando un ADI provvisorio di circa 10 mg/die per adulti sani (70 kg) basato su evidenze scientifiche disponibili.
- In Svizzera le autorità sanitarie federali raccomandano un massimo di 12 mg di CBD al giorno per adulto, enfatizzando la necessità di studi tossicologici più approfonditi.
- Negli Stati Uniti la U.S. Food and Drug Administration sostiene che i quadri normativi esistenti non sono adeguati a integrare il CBD come alimento o integratore e, pertanto, tali prodotti non sono autorizzati sotto le norme attuali.
- In Australia, la Therapeutic Goods Administration ha approvato prodotti contenenti CBD a basso dosaggio (fino a 150 mg/die) per adulti da banco, soggetti a specifiche condizioni di fornitura in farmacia.
- In Canada, il comitato scientifico ha ritenuto il CBD tollerabile a breve termine (20-200 mg/die per un massimo di 30 giorni) per adulti sani, con raccomandazione di consultare il farmacista in presenza di altre terapie.

Queste differenze evidenziano come, mentre alcune giurisdizioni abbiano già definito limiti di riferimento per il consumo o approcci regolatori specifici per integratori e alimenti, l'UE non ha ancora completato un processo autorizzativo definitivo per il CBD come Novel food, lasciando il settore nell'incertezza normativa.

Contenuti dell'assessment

L'aggiornamento EFSA si basa su una revisione sistematica della letteratura scientifica pubblicata dopo il 12 agosto 2021, integrata con l'analisi dei dati contenuti nei dossier presentati dagli operatori economici. La ricerca bibliografica ha riguardato studi in vitro, studi su animali e studi clinici sull'uomo, con particolare attenzione agli endpoint già identificati come critici nel 2022: fegato, sistema gastrointestinale, sistema endocrino, sistema nervoso, funzioni psicologiche e apparato riproduttivo. Dal punto di vista metodologico, EFSA ha applicato criteri di selezione strutturati per qualità e pertinenza degli studi, includendo sia trial clinici randomizzati sia studi osservazionali. Nei dossier degli applicant sono stati valutati anche studi tossicologici subcronici di 90 giorni condotti secondo linee guida OCSE e in condizioni GLP, utilizzati per la modellizzazione della benchmark dose (BMD).

Per quanto riguarda gli studi sull'uomo, la maggior parte dei dati disponibili deriva ancora da contesti terapeutici, in particolare da trial clinici su pazienti affetti da epilessia trattati con CBD farmaceutico altamente purificato. In tali studi, sono stati osservati effetti avversi dose-dipendenti, soprattutto a carico del fegato (incrementi delle transaminasi), oltre a sonnolenza, disturbi gastrointestinali (diarrea, riduzione dell'appetito), affaticamento e possibili interazioni farmacologiche significative. Tuttavia, questi studi presentano limitazioni importanti ai fini della valutazione come Novel food: dosaggi spesso elevati rispetto agli usi alimentari, popolazioni cliniche non rappresentative della popolazione generale sana e frequente co-somministrazione con altri medicinali antiepilettici.

Gli studi condotti su soggetti sani sono meno numerosi, generalmente di breve durata e con campioni ridotti,

e non consentono di definire con certezza un livello di assunzione privo di effetti avversi (NOAEL) per l'esposizione cronica. Inoltre, permane incertezza sulla biodisponibilità del CBD in funzione della matrice alimentare e dell'assunzione con pasti ricchi di grassi, fattore che può aumentare significativamente l'esposizione sistemica. Nel complesso, la letteratura aggiornata conferma diversi segnali già emersi nel 2022, ma non risolve in modo definitivo le principali lacune relative alla sicurezza a lungo termine del CBD come ingrediente alimentare, soprattutto per quanto riguarda la popolazione sana e l'esposizione cronica a basse dosi.

Criticità osservate negli studi di 90 giorni

Gli studi subcronici a 90 giorni analizzati dall'EFSA hanno evidenziato effetti sistemici ricorrenti, come illustrato di seguito.

- Epatotossicità: aumenti dose-dipendenti del peso relativo degli organi (fegato, ghiandole surrenali e reni). L'ipertrofia epatica è risultata spesso associata ad alterazioni istopatologiche.
- Sistema endocrino: alterazioni dei livelli ormonali e variazioni nel peso della tiroide suggeriscono una potenziale attività di interferenza endocrina.

Il fegato è stato confermato come l'organo bersaglio più sensibile; pertanto, l'aumento del peso relativo del fegato è stato utilizzato come parametro critico per la modellizzazione della Benchmark Dose (BMD).

Discussione

Nella parte di discussione dell'assessment, EFSA sottolinea che le lacune e le incertezze già evidenziate negli studi precedenti non sono state risolte dalle pubblicazioni più recenti.

Gli studi animali indicano un potenziale di tossicità epatica consistente, mentre i dati umani risultano insufficienti per stabilire una soglia sicura di consumo a lungo termine. Gli effetti sul tratto gastrointestinale e sul sistema nervoso non sono pienamente chiariti, e gli studi

sugli effetti riproduttivi suggeriscono segnali di rischio che necessitano di ulteriori approfondimenti.

In considerazione di queste incertezze, il Panel del NDA ha applicato un fattore di incertezza molto ampio (400) nel modelling per derivare un punto di riferimento tossicologico che potesse essere precauzionale nella protezione della salute umana.

Alla luce di tale modellizzazione, EFSA ha proposto un livello provvisorio di assunzione giornaliera sicura pari a 0,0275 mg di CBD per chilogrammo di peso corporeo, che corrisponde all'incirca a 2 mg al giorno per un adulto di 70 kg – valore da considerare temporaneo e soggetto a revisione non appena saranno disponibili dati più completi e robusti.

Il panel ha anche confermato che non è possibile stabilire la sicurezza del CBD per determinate categorie di popolazione, tra cui individui con meno di 25 anni, donne in gravidanza o in allattamento e persone in terapia farmacologica, a causa delle mancanze dei dati tossicologici e clinici.

Conclusioni

L'aggiornamento dell'assessment sul cannabidiolo come Novel food rappresenta un passo importante nella regolamentazione degli integratori alimentari contenenti CBD nell'Unione Europea. Sebbene per la prima volta sia stato possibile derivare un livello provvisorio di assunzione giornaliera sicura, esso resta condizionato da evidenti lacune scientifiche e da incertezze su effetti a lungo termine. Il pannello di esperti dell'EFSA ribadisce quindi la necessità di ulteriori dati di alta qualità, in particolare quelli che possano chiarire gli effetti su fegato, sistema endocrino, nervoso e riproduttivo, prima che possa essere stabilita una valutazione definitiva di sicurezza.

Bibliografia

1. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). Turck D, Bohn T, Cámara M et al. Update of the statement on safety of cannabidiol as a novel food. EFSA J. 2026;24(2):e9862.
2. Corte di giustizia dell'Unione europea. Sentenza del 19 novembre 2020, causa C-663/18, B S e C A c. Ministère public e Conseil national de l'ordre des pharmaciens ("sentenza Kanavape").

For People and Planet



**ESTRATTI VEGETALI CON
RAZIONALE SCIENTIFICO**

Gastalagin

ENOTprost

THYMOX

OMEOlipid

**immun
HOPE**

**Ekin
ACT**

HarmoCyst

SEDOX

BlueCALM

PLANORal

OLIVELax

**SereWOMen
plus**



ESTRATTI PIANTE OFFICINALI

EPO S.R.L. Via Stadera 19, 20141 Milano (Italia) Tel: +39 02 895571 - E-mail: epo@eposrl.com

www.eposrl.com 

NEXUS
LABORATORI

M. Calcara

calcara@nexuslabs.eu

www.nexuslabs.eu

Citrull-UP®

Sinergia tra L-citrullina e licopene nell'anguria: rilevanza per la funzione endoteliale e la biodisponibilità dell'ossido nitrico

Negli ultimi anni la nutrizione funzionale ha posto crescente attenzione al ruolo delle sinergie tra composti bioattivi naturalmente presenti negli alimenti, superando la visione riduzionistica del singolo nutriente.

In questo contesto, l'anguria (*Citrullus lanatus*) rappresenta un alimento di particolare interesse, grazie alla presenza concomitante di L-citrullina e licopene, due molecole con azione complementare sulla funzione vascolare e sul metabolismo dell'ossido nitrico (NO).

L'anguria si distingue per un profilo fitochimico specifico che la rende rilevante dal punto di vista nutrizionale e preventivo, soprattutto nell'ambito della salute cardiovascolare e del supporto endoteliale. La L-citrullina è un amminoacido non proteico presente in concentrazioni significative nell'anguria, soprattutto nella porzione bianca prossima alla buccia (mesocarpo). Dal punto di vista metabolico, la citrullina svolge un ruolo chiave come precursore indiretto dell'arginina, evitando il metabolismo epatico di primo passaggio che limita l'efficacia dell'arginina assunta direttamente con la dieta. Dopo l'assorbimento intestinale, la citrullina viene convertita in arginina a livello renale, aumentando in modo più stabile le concentrazioni plasmatiche di questo amminoacido. L'arginina rappresenta il substrato dell'enzima ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS), responsabile della produzione di ossido nitrico, una molecola fondamentale per la regolazione del tono vascolare, della perfusione tissutale e della funzione endoteliale. Dal punto di vista nutrizionale, la citrullina contribuisce quindi a sostenere la fisiologica produzione di NO, con potenziali benefici sul microcircolo e sulla funzione vascolare, soprattutto in condizioni di aumentato stress metabolico o ridotta biodisponibilità di NO.

Il licopene è il principale carotenoide dell'anguria ed è responsabile della colorazione rossa della polpa. È noto per la sua elevata attività antiossidante, in particolare per la capacità di neutralizzare l'ossigeno singoletto e di ridurre lo stress ossidativo a livello cellulare. Nel contesto della funzione vascolare, il ruolo del licopene è soprattutto protettivo. L'ossido nitrico, pur essendo essenziale per la salute endoteliale, è una molecola altamente instabile e può essere rapidamente inattivata dalle specie reattive dell'ossigeno, con formazione di perossinitrito, composto potenzialmente dannoso per l'endotelio. Riducendo il carico ossidativo, il licopene contribuisce a preservare la biodisponibilità del NO, prolungandone l'azione biologica.

La peculiarità dell'anguria risiede nella co-presenza di citrullina e licopene all'interno della stessa matrice alimentare, dando luogo a una sinergia funzionale. La citrullina agisce prevalentemente a monte, favorendo la produzione di NO attraverso l'aumento della disponibilità di arginina. Il licopene agisce a valle, proteggendo il NO dalla degradazione ossidativa. Questa doppia azione consente un miglioramento complessivo della biodisponibilità dell'ossido nitrico, intesa non solo come quantità prodotta, ma come reale capacità del NO di esercitare i suoi effetti fisiologici. Dal punto di vista nutrizionale, tale sinergia risulta più efficace rispetto all'assunzione isolata dei singoli composti, soprattutto se inserita in un consumo regolare e continuativo.

Composizione e Specifiche tecniche

Citrull-UP® è un estratto secco ottenuto a partire da frutti interi di angurie coltivate in Sicilia, standardizzato al 20% in citrullina e supportato su una matrice vegetale a base di amaranto.

Essenzialmente basato su *Citrullus lanatus*, che costituisce il 50-60% della miscela, e supportato su amaranto (nome botanico *Amaranthus caudatus* L.) questo fito-complesso, privo di zuccheri aggiunti, rappresenta un mix innovativo caratterizzato da una composizione unica.

La produzione di Citrull-UP® è un processo articolato che comprende una serie di fasi consecutive, ciascuna delle quali è determinante per garantire qualità, sicurezza, standardizzazione e riproducibilità del prodotto finale. Il processo ha inizio con la selezione delle angurie, che vengono poi attentamente lavate per eliminare eventuali impurità superficiali e quindi sottoposte a frantumazione, un processo meccanico che scompone il materiale vegetale per aumentarne la superficie e rendere i composti desiderati più accessibili per l'estrazione.

Successivamente le angurie frantumate vengono miscelate con l'amaranto, scelto come supporto per le sue proprietà benefiche e la compatibilità con applicazioni alimentari e nutraceutiche. La fase di estrazione viene effettuata utilizzando esclusivamente acqua come solvente.



Figura 1 • Angurie siciliane: dai frutti alla polvere un concentrato di salute.

La miscela liquida così ottenuta viene sottoposta a un trattamento a ultrasuoni che, sfruttando il fenomeno della cavitazione, migliora le performance estrattive sia in termini di tempo sia di risorse impiegate.

Inoltre, la tecnologia a ultrasuoni permette di minimizzare i processi degradativi ed ossidativi dei composti bio-attivi presenti nella matrice alimentare.

Segue una serie di operazioni di filtrazione e centrifugazione in ambiente acquoso e privo di solventi chimici, che assicura la rimozione dei solidi indesiderati e la produzione di un estratto limpido e privo di contaminanti, mantenendo al contempo la purezza e la qualità ottimali di Citrull-UP®.

L'estratto liquido ottenuto viene quindi concentrato e infine essiccato utilizzando la tecnica dello spray drying, trasformandolo in una forma polverosa che preserva completamente l'integrità dei principi attivi estratti (**Figura 1**). Le caratteristiche tecniche di Citrull-UP® sono illustrate nella **Tabella 1**.

Meccanismo d'azione

Quando citrullina e licopene sono presenti insieme, come avviene nell'anguria, la citrullina aumenta la sintesi di NO, fornendo arginina ai processi enzimatici endoteliali e il licopene ne preserva la stabilità, impedendo che i radicali liberi degradino il NO.

Tabella 1 • Caratteristiche tecniche di Citrull-UP®

Caratteristiche organolettiche	
Aspetto	Polvere fine
Odore	Caratteristico
Sapore	Caratteristico
Colore*	Rosa pallido
Caratteristiche chimico-fisiche	
Dimensione delle particelle	NLT dal 90% fino a 300 µm
Perdita all'essiccamento (%)	<5
Densità apparente (g/mL)	0,5
Solubilità	Idrodispersibile
Contaminanti	
Metalli pesanti** (ppm)	≤10
Piombo	<3
Cadmio	<1
Mercurio	<0,1
Conservanti antimicrobici	Assenti
Caratteristiche microbiologiche	
Conta microbica aerobica totale (UFC/g)	≤5x10.000
Muffe e lieviti (UFC/g)	≤5x100
Enterobacteriaceae (UFC/g)	≤100
<i>Escherichia coli</i> (1 g) **	Assente
<i>Salmonella</i> (25 g) **	Assente
Aflatossine (ppb)	
B1**	<5
Somma di B1, B2, G1, G2 **	<10

Stabilità e Conservazione

Conservare nella confezione originale chiusa a temperatura ambiente (5-25 °C), lontano da fonti di calore, luce diretta e umidità. *Shelf-life*: 3 anni

*Si osservano lievi variazioni di colore dovute a variazioni geografiche e stagionali della materia prima

**Analisi effettuata sulla base di uno specifico piano di autocontrollo

Questa combinazione consente di ottenere un miglioramento integrato della funzione endoteliale, con un aumento sia della quantità che della biodisponibilità di NO.

Ne risultano effetti fisiologici favorevoli, come maggiore vasodilatazione, migliore perfusione tissutale e protezione dell'endotelio dallo stress ossidativo.

Efficacia

Studi in vitro

La L-citrullina viene assorbita dall'intestino e trasportata ai tessuti, dove viene convertita in L-arginina, substrato dell'enzima ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS).

Questo enzima produce NO, mediatore centrale della funzione endoteliale, che induce vasodilatazione, riduce l'aggregazione piastrinica e regola la proliferazione delle cellule muscolari lisce (1).

Studi in vitro su cellule endoteliali umane e bovine hanno confermato che l'integrazione con L-citrullina aumenta la sintesi di NO e migliora l'accoppiamento eNOS, soprattutto in condizioni di stress ossidativo o ipossia (2). Parallelamente, il licopene agisce come potente antiossidante lipofilo, neutralizzando radicali reattivi dell'ossigeno che degraderebbero il NO in specie tossiche come il perossinitrito. Studi in vitro su cellule endoteliali umane (HUVEC) hanno dimostrato che il licopene aumenta la biodisponibilità di NO, protegge l'endotelio dallo stress ossidativo e modula vie antiossidanti intracellulari come SIRT1/Nrf2/HO-1 (3).

La sinergia tra questi due composti si realizza su due livelli complementari: la citrullina aumenta la produzione di NO fornendo substrato per eNOS, mentre il licopene ne preserva la stabilità, proteggendolo dall'inattivazione ossidativa. Questa combinazione ottimizza la disponibilità e l'efficacia biologica del NO, migliorando la funzione endoteliale, riducendo lo stress ossidativo e sostenendo la salute cardiovascolare (1,3).

Studi in vivo

Gli studi in vivo sull'uomo hanno valutato gli effetti dell'ingestione di anguria o della supplementazione con L-citrullina su parametri di funzione vascolare correlati alla produzione e alla biodisponibilità di NO.

Una meta-analisi basata su trial clinici randomizzati controllati ha mostrato che la supplementazione prolungata con L-citrullina (2,7-6 g/d per 1-4 settimane) può migliorare significativamente la funzione endoteliale, misurata come dilatazione mediata dal flusso (FMD), evidenziando un aumento medio di circa 0,9% rispetto al controllo (p <0,001) (4).

Questi effetti sono probabilmente mediati dall'aumento di L-arginina plasmatica derivante dalla conversione di citrullina, che fornisce un substrato più efficace per l'enzima ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS) e quindi per la produzione di NO (4,5).

Nella medesima metanalisi, l'assunzione cronica di prodotti di anguria (contenenti L-citrullina) ha mostrato un miglioramento significativo della velocità dell'onda di impulso (Pulse Wave Velocity, PWV), un indicatore di rigidità arteriosa, riducendo PWV di circa 0,9 m/s ($p < 0,001$) rispetto al controllo, suggerendo un beneficio integrato sulla funzione arteriosa in adulti sani o con fattori di rischio cardiovascolare (5).

Questi effetti emodinamici in vivo si allineano con l'aumento sistemico di precursori di NO osservato dopo consumo di anguria o di estratti ad alto contenuto di citrullina. Una serie di studi clinici in vivo ha anche indagato gli effetti acuti dell'ingestione di succo o estratti di anguria sulla funzione endoteliale. In soggetti sani, il consumo di anguria ha portato ad aumenti plasmatici di L-citrullina e L-arginina, associati a miglioramenti transitori del FMD circa 60 minuti dopo l'assunzione, suggerendo un legame diretto tra biomarcatori aminoacidici e risposta endoteliale in vivo (6).

Sebbene la maggior parte degli studi sull'anguria si concentri sull'effetto di L-citrullina, esiste anche evidenza epidemiologica e da studi preclinici che i composti antiossidanti dell'anguria, in particolare carotenoidi come il licopene, contribuiscono alla preservazione di NO in vivo tramite riduzione dello stress ossidativo, supportando indirettamente la funzione vascolare (7). Studi su modelli animali integrati con dieta arricchita di licopene indicano che il carotenoide può ridurre lo stress ossidativo sistemico e migliorare parametri di vasodilatazione dipendente da NO, con implicazioni per la salute endoteliale. In sintesi, la letteratura in vivo suggerisce che la citrullina dell'anguria può incrementare la produzione di NO attraverso l'aumento di arginina plasmatica, migliorando la funzione endoteliale e riducendo la rigidità arteriosa in soggetti adulti, mentre i composti antiossidanti come il licopene possono contribuire ulteriormente alla stabilità e alla biodisponibilità del NO riducendo il carico ossidativo.

Sicurezza

In riferimento all'Allegato 1-Botanicals del DM del 10 agosto 2018, Il Ministero della Salute in Italia ha riconosciuto gli effetti benefici del frutto di *Citrullus lanatus*, comunemente noto come anguria, per il drenaggio dei liquidi corporei. Inoltre, Citrull-UP® è esente da componenti geneticamente modificati (OGM) e non contiene sostanze allergeniche o pericolose. Il processo produttivo segue rigorosamente le linee guida delle buone pratiche di fabbricazione (GMP) al fine di garantire l'integrità e la purezza del prodotto.

Applicazioni e Modalità d'uso

Questo prodotto di alto valore bioattivo si dimostra di crescente interesse nel campo della nutraceutica per i suoi benefici sulla salute umana.

Citrull-UP® può essere impiegato sia per la salute cardiovascolare sia per la performance fisica. In ambito cardiovascolare, l'assunzione regolare dell'estratto può contribuire a migliorare la dilatazione mediata dal flusso e a ridurre la rigidità arteriosa, supportando così la salute vascolare in soggetti adulti o in persone con fattori di rischio.

In ambito sportivo, l'aumento della disponibilità di NO favorisce un maggiore afflusso di ossigeno e nutrienti ai muscoli durante l'attività fisica, mentre l'azione antiossidante del licopene aiuta a ridurre lo stress ossidativo e a facilitare il recupero muscolare.

Citrull-UP® è versatile e può essere incorporato in una vasta gamma di prodotti, tra cui alimenti e bevande funzionali e integratori, offrendo un contributo significativo al miglioramento del benessere e all'innovazione dei prodotti.

Bibliografia

1. Flam BR, Eichler DC, Solomonson LP. Endothelial nitric oxide production is tightly coupled to the citrulline-NO cycle. *Nitric Oxide*. 2007;17(3-4):115-21.
2. Douglass MS, Kaplowitz MR, Zhang Y, Fike CD. Impact of L-citrulline on nitric oxide signaling and arginase activity in hypoxic human pulmonary artery endothelial cells. *Pulm Circ*. 2023;13(2):e12221.

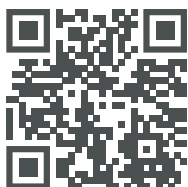
INGREDIENTI E PRODOTTI

3. Treggiari D, Dalbeni A, Meneguzzi A et al. Lycopene inhibits endothelial cells migration induced by vascular endothelial growth factor A increasing nitric oxide bioavailability. *J Funct Foods*. 2018;42:312-318.
4. Smeets ETHC, Mensink RP, Joris PJ. Effects of L-citrulline supplementation and watermelon consumption on longer-term and postprandial vascular function and cardiometabolic risk markers: a meta-analysis of randomized controlled trials in adults. *Br J Nutr*. 2021;128(9):1758-1777.
5. Volino-Souza M, Oliveira GV, Conte-Junior CA, et al. Current evidence of watermelon (*Citrullus lanatus*) ingestion on vascular health: a food science and technology perspective. *Nutrients*. 2022;14(14):2913.
6. Ellis AC, Mehta T, Nagabooshanam VA et al. Daily 100% watermelon juice consumption and vascular function among postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(10):2959-2968.
7. Naz A, Butt MS, Sultan MT et al. Watermelon lycopene and allied health claims. *EXCLI J*. 2014;13:650-660.



La natura innovativa

Linea di estratti botanici che fonde l'eccellenza dell'antica tradizione agricola siciliana con la moderna innovazione.



**POLVERE DI POLPA
DI CARRUBE
COLTIVATE IN SICILIA**

AMUNI® è un marchio di proprietà
di Nexus Laboratori S.r.l.



INGREDIENTI
E PRODOTTI

WELLPEA®

Approccio sinergico per la gestione del dolore

GIELLEPI

A. Costa

anna.costa@giellepi.it

www.giellepi.it

Secondo l'International Association for the Study of Pain (IASP), il dolore può essere definito come un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole, che può essere collegata a un danno tissutale reale o potenziale, oppure che ricorda l'esperienza associata a tale danno (1).

Quando persiste o si ripresenta per oltre tre mesi, viene definito dolore cronico. Nell'ambito del dolore cronico, la lombalgia (Low Back Pain, LBP) rappresenta la principale causa di disabilità a livello globale e secondo le proiezioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) il numero di soggetti interessati continuerà ad aumentare progressivamente soprattutto a causa dell'invecchiamento della popolazione mondiale e della crescita demografica (2). La lombalgia cronica, oltre alla componente sensoriale associata a disabilità persistente, è spesso correlata a ridotta produttività lavorativa e costi sanitari elevati. Sebbene in una minoranza di pazienti sia possibile identificare una causa strutturale specifica (come ernia del disco o stenosi spinale), fino al 90% dei casi è classificato come lombalgia aspecifica.

La lombalgia è talvolta associata a sciatalgia, caratterizzata da dolore irradiato lungo il decorso di una radice nervosa lombosacrale compressa o irritata che coinvolge meccanismi neuroinfiammatori.

L'approccio per la gestione della lombalgia è multidisciplinare e comprende modifiche dello stile di vita, esercizio fisico, fisioterapia e trattamento farmacologico.

Tuttavia, i farmaci convenzionali, tra cui FANS e miorilassanti, possono presentare efficacia variabile e esporre gli utilizzatori a rischi ed effetti indesiderati, soprattutto a causa dell'uso prolungato. Per questo motivo, negli ultimi anni è cresciuto l'interesse verso strategie alternative e complementari come l'impiego di nutraceutici specifici.

Tra questi la palmitoiletanolamide (PEA), un acido grasso endogeno appartenente alla famiglia delle N-aciletanolamine, è stata ampiamente studiata per le sue proprietà antinfiammatorie, analgesiche e neuroprotettive. Tuttavia, la sua elevata lipofilia può limitarne la biodisponibilità, rendendo necessarie formulazioni innovative.

L'*Acmella oleracea* è una pianta tradizionalmente utilizzata in America Latina, Africa e Asia principalmente per il trattamento del dolore dentale e orofacciale. In questo contesto, Giellepi ha sviluppato WELLPEA®, un'innovativa combinazione nutraceutica brevettata, contenente PEA ed estratto di *Acmella oleracea* con azione sinergica e rapida.

Composizione e Specifiche tecniche

WELLPEA® si presenta come una polvere granulare fine, inodore e incolore, prodotta mediante una tecnologia proprietaria che ne migliora in modo significativo la bagnabilità e la capacità di dispersione in ambiente acquoso. Questo processo favorisce una più rapida ed efficace formazione di sospensioni omogenee nel tratto gastrointestinale, ottimizzando il processo di dissoluzione dei componenti.

WELLPEA® è un ingrediente che non contiene e non deriva da organismi geneticamente modificati (OGM), non è trattato con radiazioni ionizzanti né con ossido di etilene, non contiene derivati animali, lattice, nanomateriali e melamina. Infine, è idoneo per regimi alimentari vegani e vegetariani.

La **Tabella 1** riporta le specifiche tecniche dell'ingrediente.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione principale della PEA prevede l'attivazione del recettore nucleare PPAR- α , con conseguente riduzione dei mediatori pro-infiammatori, inibizione della via NF- κ B e modulazione dell'attivazione di mastociti e microglia. Inoltre, pur non legandosi ai recettori cannabinoidi CB1 e CB2, la PEA esercita un effetto entourage potenziando la segnalazione endocannabinoide e interagendo con i canali TRPV1 (3).

Evidenze precliniche suggeriscono che l'estratto di *Acmella oleracea*, ricco di metaboliti secondari e molecole attive come lo spilantolo, possa modulare la trasmissione nocicettiva attraverso vie correlate al sistema endocannabinoide, oltre a ridurre l'espressione di mediatori infiammatori tramite l'inibizione delle vie NF- κ B e MAPK (4). La combinazione di PEA e estratto di *Acmella oleracea* presente in WELLPEA® è stata sviluppata al fine di offrire un beneficio clinico sinergico, agendo su meccanismi complementari: da un lato la neuromodulazione periferica e l'effetto entourage, dall'altro un'azione antinfiammatoria con conseguente riduzione dell'espressione di marcatori infiammatori. Questo favorirebbe una manifestazione dei benefici più rapida rispetto a composti che

Tabella 1 • Caratteristiche tecniche di WELLPEA®

Composizione	
PEA (%)	90 (\pm 3)
<i>Acmella oleracea</i> e.s. (%)	1,5
Caratteristiche organolettiche	
Aspetto	Granuli fini
Colore	Beige chiaro
Caratteristiche chimico-fisiche	
Dimensione particellare (%):	
– Fino a 600 μ m	<10
– 100-600 μ m	>75
– Fino a 100 μ m	<15
Perdita all'essiccamento (%)	<1,5
Densità (g/mL)	340-440
Caratteristiche microbiologiche	
Conta microbica aerobica totale (UFC/g)	<10 ⁴
Lieviti e muffe (UFC/g)	<10 ²
<i>Escherichia coli</i> (/g)	Assente
<i>Salmonella</i> (/25 g)	Assente
Contaminanti	
<i>Metalli pesanti (ppm)</i>	
Piombo	<3
Cadmio	<1
Mercurio	<0,1
Stabilità e Conservazione	
A temperatura ambiente, al riparo dall'umidità e lontano dalla luce diretta	
<i>Shelf-life</i> : 24 mesi dalla data di produzione	

agiscono su altri target cellulari. Con lo scopo di verificare e confermare questa ipotesi, è stato condotto uno studio clinico, prospettico, in aperto.

Efficacia

Studio clinico

Lo studio clinico (5) ha avuto come obiettivo la valutazione del miglioramento del dolore in soggetti adulti con dolore lombare persistente e sciatalgia.

A tale scopo è stata utilizzata la Numeric Rating Scale (NRS) che rappresenta una scala validata per valutare il dolore e prevede un punteggio che va da zero (assenza di dolore) a 10 (dolore più intenso mai avvertito).

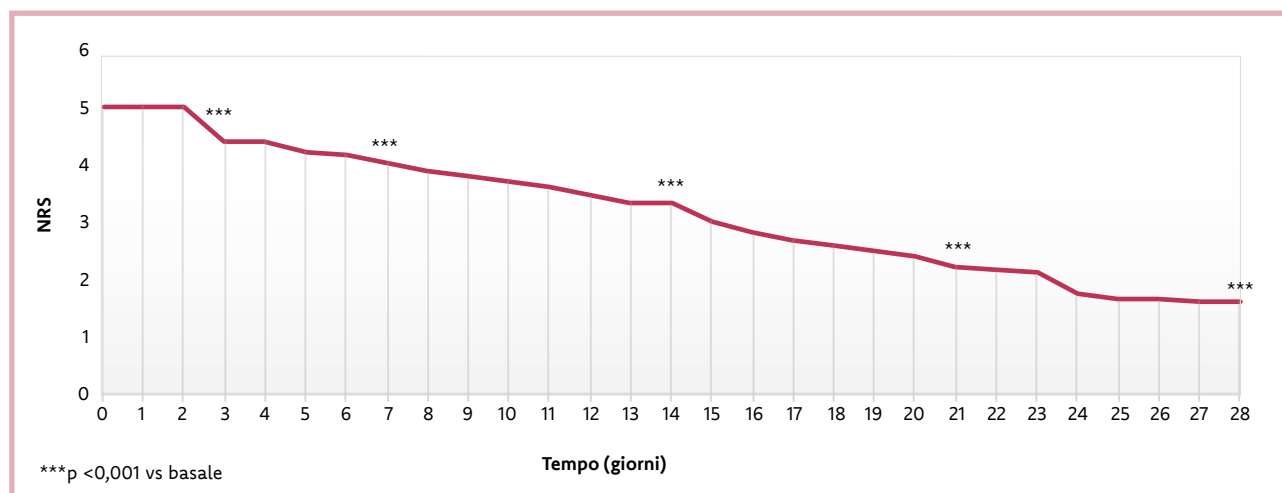


Figura 1 • Riduzione del dolore in soggetti con lombosciatalgia.

Nello studio sono stati reclutati 60 soggetti sani di entrambi i sessi con età media pari a 46 anni che presentavano dolore lombare cronico di intensità moderata ($4 < \text{NRS} < 6$) da almeno 3 mesi. I partecipanti hanno assunto una bustina al giorno di WELLPEA® (670 mg) da assumere con un bicchiere d'acqua per 4 settimane consecutive. Nel corso dello studio sono state effettuate 5 visite di valutazione di cui la prima al basale e le successive dopo 1, 2, 3 e 4 settimane dall'inizio della supplementazione. Gli effetti sul dolore sono stati misurati quotidianamente mediante la NRS, mentre il questionario validato DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions), che consente di analizzare il fenotipo e le caratteristiche del dolore monitorandone le eventuali variazioni nel tempo in risposta al trattamento, è stato somministrato dall'investigatore principale al basale e al termine del trial.

L'assunzione di WELLPEA® ha determinato un miglioramento progressivo e significativo del dolore già dopo 3 giorni. Inoltre, dopo soli 12 giorni il dolore era passato da moderato ($4 < \text{NRS} < 6$) a lieve ($\text{NRS} < 4$) in oltre il 50% dei partecipanti; tale diminuzione è proseguita per tutta la durata dello studio arrendendosi ad un valore medio NRS di circa 1 a fine studio (Figura 1).

L'analisi dei punteggi DN4 ha mostrato che WELLPEA® ha ridotto in modo significativo le manifestazioni sensoriali tipiche del dolore con interessamento nervoso (come la sciatalgia) quali bruciore, freddo doloroso, formicolio e punture di spillo, contribuendo così a un miglioramento percepibile dei fastidi riferiti dai partecipanti (Figura 2).

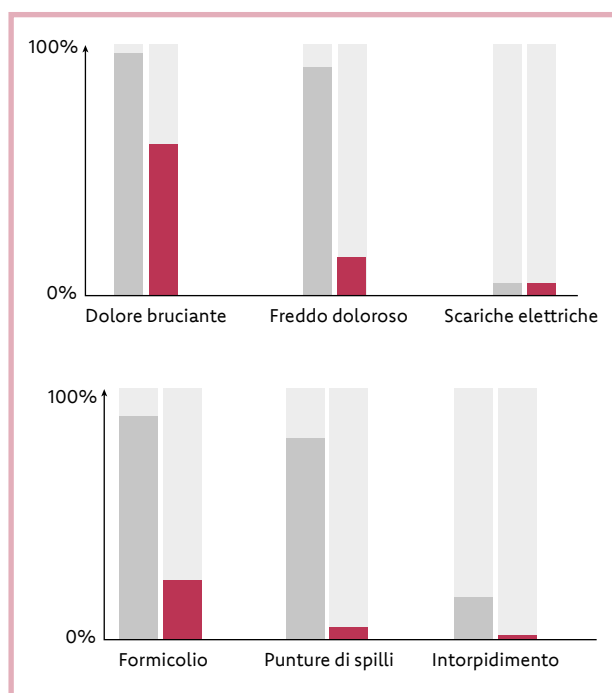


Figura 2 • Miglioramento delle manifestazioni del dolore nei soggetti con lombosciatalgia. In grigio: basale; in rosso: settimana 4 (fine studio).

Un ulteriore obiettivo dello studio ha riguardato l'impatto del trattamento sulla capacità di svolgere attività della vita quotidiana come camminare e alzarsi in piedi, che possono risultare compromesse significativamente nei soggetti che soffrono di dolore lombare cronico e/o sciatalgia. I risultati hanno evidenziato che l'assunzione di WELLPEA® ha favorito il ripristino delle principali attività analizzate con un impatto significativo sulla qualità della vita.

Complessivamente, i risultati dello studio clinico confermano l'efficacia di WELLPEA® con singola somministrazione giornaliera, come supporto nutrizionale mirato a ridurre rapidamente la sensazione di dolore lombare cronico con sciatalgia.

Sicurezza

Entrambi i componenti funzionali di WELLPEA® (PEA e estratto di *A. oleracea*) sono ammessi per essere impiegati negli integratori alimentari. I dati disponibili nella letteratura scientifica internazionale dimostrano che il loro utilizzo non è associato a effetti indesiderati quando assunti da soggetti adulti. Inoltre, l'indagine clinica che ha previsto l'assunzione di 670 mg al giorno di WELLPEA® per 4 settimane consecutive, non ha evidenziato alcun disturbo o controindicazione tale da rendere necessaria la sospensione del prodotto che, al contrario, è risultato estremamente ben tollerato con un ottimo profilo di sicurezza.

Applicazioni e Modalità d'uso

WELLPEA® è un ingrediente studiato per favorire il benessere quotidiano e supportare la gestione del dolore, anche di natura cronica, con una singola conveniente dose giornaliera corrispondente a 670 mg.

WELLPEA® si presenta sotto forma di granuli che migliorano la lavorabilità dell'ingrediente rendendolo idoneo per la produzione di compresse, capsule, capsule molli e polveri da disperdere in acqua.

Il dosaggio consigliato risulta pari a 335-670 mg al giorno.

Bibliografia

1. IASP. Terminology. IASP website. Accessed February 2026. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
2. WHO. Low back pain. WHO website. Accessed February 2026. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/low-back-pain>
3. Clayton P, Hill M, Bogoda N, et al. Palmitoylethanolamide: a natural compound for health management. *Int J Mol Sci.* 2021;22:5305.
4. Lee BW. Botany, ethnopharmacology, phytochemistry, biological activities of *Acmella oleracea*: a comprehensive review. *Molecules.* 2026;31(4):677.
5. Harshith N, Subramanian D, Russo R. Manuscript submitted.

THREOTECH

R. Naffa

hello@threotech.com

www.magtein.com/it/

Traduzione di M. Romeo
margherita.romeo@marionegri.it

Magtein®

Magnesio L-treonato per migliorare le funzioni cerebrali

Il magnesio è il terzo integratore alimentare più popolare nell'Unione Europea, con il 33% dei consumatori che ha assunto un integratore di magnesio negli ultimi 12 mesi. Alla base della sua popolarità vi è la sua capacità, se assunto a dosi ottimali, di rispondere alle esigenze legate al benessere cognitivo che motivano gli acquirenti di integratori di oggi, infatti i prodotti che promettono benefici per aree come la funzione cerebrale, la memoria, l'energia, l'umore, l'invecchiamento cognitivo e il sonno sono molto richiesti. Sebbene il magnesio possa essere molto efficace in tutti questi ambiti, esiste un inconveniente. In realtà, la maggior parte delle forme disponibili in commercio in Europa non offre benefici cognitivi significativi. Questo perché non attraversano la barriera emato-encefalica. Gli studi hanno dimostrato che questo problema riguarda i sali di magnesio più comunemente utilizzati, il che significa che non sono in grado di aumentare in modo efficace e significativo i livelli di magnesio nel cervello. In questi studi, nessuna delle forme valutate ha dimostrato un'efficace distribuzione nelle cellule neuronali del cervello né un miglioramento delle capacità cognitive e della memoria (1,2). Una forma di magnesio che può rispondere a questa sfida è stata sviluppata nel 2010, quando i ricercatori hanno combinato il magnesio con il treonato per sviluppare un nuovo composto: il magnesio L-treonato (1). La sua struttura unica facilita l'ingresso del magnesio nel cervello, determinando una biodisponibilità cerebrale significativamente più elevata. In diversi studi è stato dimostrato che il magnesio L-treonato entra efficacemente nei neuroni (2,3). Poiché entrambi i suoi componenti sono naturalmente presenti nell'organismo, il magnesio L-treonato, oggi brevettato e commercializzato come Magtein® da ThreoTech, è biologicamente compatibile e in linea con i normali percorsi metabolici. Rimane l'ingrediente a base di magnesio per la salute del cervello con la più elevata biodisponibilità cerebrale, dimostrato efficace grazie alla capacità di attraversare la barriera emato-encefalica ed entrare nei neuroni. L'unicità di Magtein® è supportata da un ampio e solido portafoglio di brevetti. La sua efficacia è comprovata da un solido programma di ricerca clinica, che comprende cinque studi clinici in doppio cieco con placebo già pubblicati e ulteriori ricerche in corso.

Composizione e Specifiche tecniche

Magtein® è prodotto con un processo brevettato da THREOTECH e distribuito nell'Unione Europea da THREOTECH, fornitore esclusivo dell'ingrediente a

livello mondiale e licenziatario del brevetto. Magtein® è fornito sotto forma di polvere idrosolubile, in diverse granulometrie, per essere utilizzato in un'ampia gamma di sistemi di somministrazione. Magtein® è altamente stabile in condizioni di basso pH e nei processi di produzione delle bevande. È insapore, inodore e incolore. È inoltre certificato kosher e halal ed è privo di allergeni, il che ne aumenta l'attrattiva tra le diverse fasce demografiche di consumatori europei.

Biodisponibilità

La chiave dell'elevata biodisponibilità di Magtein® è la combinazione del magnesio con il treonato, un metabolita della vitamina C naturalmente presente nell'organismo. I livelli di treonato sono cinque volte più elevati nel cervello rispetto al sangue, indicando la sua importanza fondamentale per la salute e la funzione cerebrale (2).

Il treonato entra nel cervello attraverso i trasportatori del glucosio, quindi, quando è combinato con il magnesio come Magtein, il magnesio è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica ed entrare nei neuroni (2). Il risultato è un aumento del 54% del treonato nel liquido cerebrospinale (CSF) (2) e del 15% del magnesio (1). Questi sono livelli ottimali, noti per sostenere struttura e funzione cerebrali sane, che vanno oltre quelli tipicamente osservati con le forme standard di magnesio.

Meccanismo d'azione

I dati genetici umani emergenti aggiungono un ulteriore livello di affidabilità scientifica. Uno studio di randomizzazione mendeliana del 2025, considerato il gold standard, ha utilizzato dati genetici umani per determinare se i metaboliti del liquido cerebrospinale (CSF) influenzano attivamente le funzioni cognitive, o se si limitino a riflettere lo stato di salute cerebrale. Su oltre 250.000 individui, i segnali genetici associati a 338 metaboliti del CSF sono stati testati in relazione alla funzione cerebrale e cognitiva (4). Il treonato è risultato uno dei metaboliti più robusti, con evidenti effetti causali sulla funzione cognitiva. Livelli più elevati di treonato nel CSF sono stati direttamente associati a prestazioni cognitive complessive migliori, senza evidenza di causalità inversa. Ciò è particolarmente

significativo dato che il treonato è naturalmente arricchito nel cervello a concentrazioni circa cinque volte superiori rispetto a quelle del flusso sanguigno (2). Magtein® è progettato specificamente per elevare il treonato cerebrale a livelli ottimali (1). Questi risultati confermano, in modo indipendente, che Magtein® è biologicamente e causalmente allineato ai percorsi che sostengono le prestazioni cognitive del cervello. In combinazione con gli studi clinici, dimostrano che Magtein® ha effetti benefici sulla salute del cervello se assunto come integratore e forniscono prove causali (genetiche) del perché il treonato agisce sul cervello. Ciò rafforza ulteriormente l'evidenza che il treonato contenuto in Magtein® raggiunge il cervello e può essere un vero e proprio motore biologico delle prestazioni cognitive, anziché un semplice marcatore associato.

Efficacia

Negli ultimi dieci anni, il magnesio L-treonato (Magtein®) è diventato una delle forme di magnesio più studiate, con oltre 50 articoli pubblicati su PubMed dal 2010, ampliando la nostra comprensione dei suoi benefici in ambiti quali l'invecchiamento cognitivo del cervello, la resilienza allo stress e il sonno. La più recente sperimentazione clinica conferma che questi benefici si estendono sia ai giovani adulti sia alle popolazioni più anziane. Indica inoltre esiti positivi per i marcatori fisiologici della salute neurologica e cardiaca, tra cui una minore variabilità della frequenza cardiaca, dimostrata per la prima volta. Nel complesso, questi studi confermano che Magtein® è tra gli integratori di magnesio meglio caratterizzati per i risultati cognitivi e cerebrali.

Studi preclinici

Il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) è una proteina che stimola la crescita dei neuroni, la sopravvivenza e la plasticità sinaptica, alla base dell'apprendimento e della memoria. In uno studio condotto su modelli animali del 2010, la somministrazione orale di Magtein® ha aumentato i livelli di magnesio nel CSF, portando a un aumento del BDNF ippocampale ($p < 0,05$) e a un miglioramento della memoria e dell'apprendimento (1). Uno studio del 2025 ha ulteriormente confermato la capacità di

Magtein® di aumentare il BDNF nell'ippocampo e di ridurre l'accumulo di β -amiloide in condizioni di ipotiroidismo. Livelli più elevati di BDNF sono associati in modo costante a prestazioni cognitive migliori, a una regolazione dell'umore più efficace e a una maggiore protezione contro il declino legato all'età, rendendo questo fattore un indicatore fondamentale della salute cerebrale a lungo termine. Aumentando l'espressione del BDNF, Magtein® rafforza le connessioni sinaptiche, promuove la neuroplasticità e favorisce un invecchiamento cognitivo sano.

Effetto sull'invecchiamento cerebrale

Il cervello è costituito da trilioni di sinapsi, connettori che consentono la comunicazione tra i neuroni. Con l'età, l'efficienza cerebrale diminuisce a causa della perdita di neuroni e della riduzione della densità e della plasticità sinaptica. In uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo condotto nel 2016, è stato dimostrato che Magtein® riduce l'impairment cognitivo (5). Lo studio ha valutato l'impatto di Magtein® su 51 adulti sani di età compresa tra i 50 e i 70 anni che lamentavano disturbi autoriferiti di memoria e concentrazione. I partecipanti hanno assunto Magtein® (1,5 g/die per i partecipanti di peso compreso tra 50 e 70 kg, 2 g/die per quelli di peso compreso tra 70 e 100 kg) o un placebo per 12 settimane. Il gruppo trattato con Magtein® ha mostrato livelli di magnesio nell'organismo significativamente più elevati, pur rimanendo entro i limiti della norma, rispetto al gruppo trattato con placebo, indicando un'efficace distribuzione sistemica del magnesio. Inoltre, i partecipanti hanno mostrato un miglioramento delle capacità cognitive complessive, come evidenziato dal punteggio combinato ottenuto nei test delle funzioni esecutive, della memoria di lavoro, della memoria episodica e dell'attenzione.

L'integrazione con Magtein® ha anche portato a una riduzione del 57,6% della "fluttuazione della capacità cognitiva", un indicatore precoce di deterioramento cognitivo. Inoltre, è stato riscontrato un miglioramento del 20% rispetto al valore basale in un test sui tempi di risposta cognitiva. Secondo i ricercatori, tali miglioramenti equivalgono a riportare indietro l'età cerebrale di nove anni, come illustrato nella **Figura 1**.

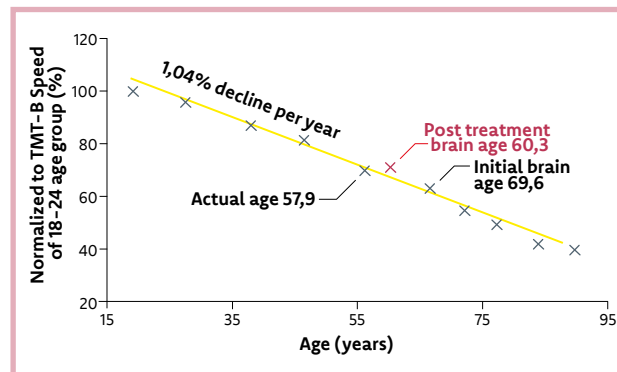


Figura 1 • Con l'età, la velocità di elaborazione cognitiva (TMT-B) diminuisce linearmente. Dopo 12 settimane di integrazione con Magtein®, i soggetti hanno mostrato uno spostamento misurabile verso un profilo di età cerebrale di 9 anni.

Effetti sulla memoria e sulle funzioni cognitive

I ricordi vengono creati, organizzati e conservati nell'ippocampo. La ricerca preclinica ha dimostrato che Magtein® aumenta la densità sinaptica nei neuroni in questa regione del cervello, con conseguenti miglioramenti dell'apprendimento e della memoria (1,2).

Uno studio clinico del 2022, in doppio cieco e controllato con placebo, ha esaminato gli effetti dell'integrazione di una formula contenente Magtein® a base di fosfatidilserina, arricchita con vitamine C e D (6). Centonove adulti sani di età compresa tra i 18 e i 65 anni hanno assunto 2 g/die della formula Magtein® o un placebo per 30 giorni. Hanno completato un test standard di valutazione cognitiva all'inizio dello studio e di nuovo dopo 30 giorni. Sono stati osservati miglioramenti significativi con la formula Magtein® in tutti i domini cognitivi testati (**Figura 2**). È interessante notare che più i partecipanti erano anziani, maggiori erano i miglioramenti.

In un recente studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, 100 adulti sani di età compresa tra i 18 e i 45 anni che dichiaravano una insoddisfacciente qualità del sonno sono stati randomizzati per 6 settimane a un trattamento con 2 g al giorno di Magtein® o un placebo. L'integrazione con Magtein® ha migliorato significativamente le prestazioni cognitive, con benefici riscontrabili in diversi ambiti, tra cui la memoria di lavoro e quella episodica (7). Ciò ha ulteriormente confermato il ruolo di Magtein® nella stimolazione della memoria e nel mantenimento di un invecchiamento cognitivo sano.

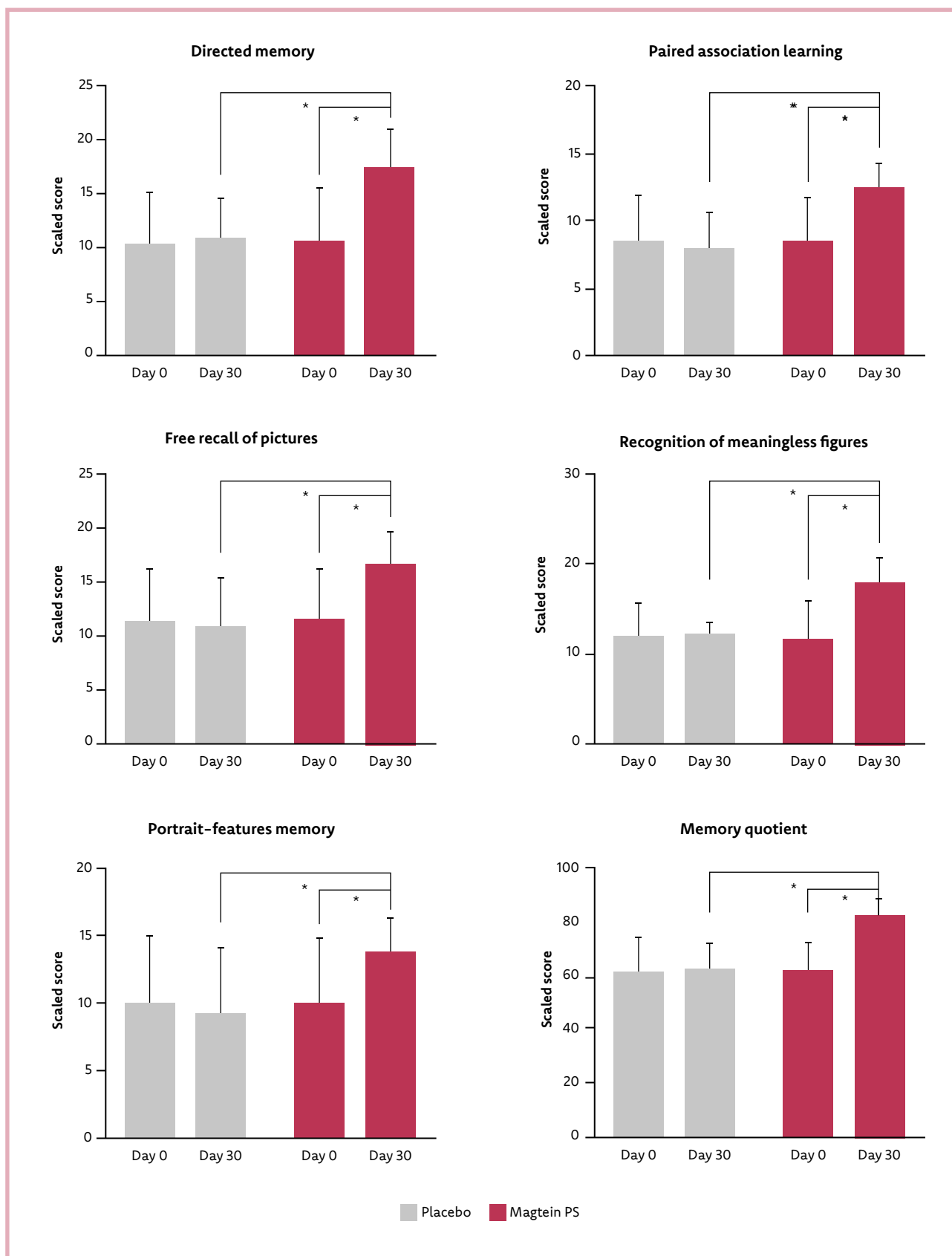


Figura 2 • La formula Magtein® ha migliorato significativamente tutti i punteggi dei test clinici sulla memoria rispetto al valore basale e al placebo ($p < 0,001$), mentre nel gruppo placebo non sono stati osservati cambiamenti significativi in nessuno dei test clinici sulla memoria dopo 30 giorni.

Effetti sul sonno e sull'umore

La scarsa qualità del sonno colpisce il 40% degli adulti di età superiore ai 60 anni. Il magnesio svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del sonno, influenzando i processi che favoriscono l'equilibrio sinaptico e promuovendo il sonno ristoratore a onde lente. Inoltre, regola i ritmi circadiani e sostiene il mantenimento dell'orologio biologico cellulare, entrambi essenziali per mantenere una sana attività cerebrale e un sonno regolare.

Nello studio clinico del 2026 sopra riportato (7), l'assunzione di Magtein® ha inoltre migliorato in modo significativo i punteggi relativi ai disturbi del sonno rispetto al placebo ($p < 0,05$), con i maggiori benefici osservati nei partecipanti con un sonno più scarso. Ha anche migliorato i marcatori fisiologici del recupero notturno, tra cui una minore frequenza cardiaca e una aumentata variabilità della frequenza cardiaca. Questi risultati confermano quelli di un precedente studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. Lo studio del 2024, condotto su 80 adulti di età compresa tra i 35 e i 55 anni con disturbi del sonno auto-riferiti, ha esaminato gli effetti di Magtein® sulla qualità del sonno nell'arco di tre settimane. L'integrazione con 1 g/die di Magtein® ha migliorato significativamente la qualità del sonno, in particolare le fasi di sonno profondo e REM, con i soggetti che hanno trascorso meno tempo in sonno leggero e più tempo in sonno profondo rigenerante (8).

Inoltre, dopo tre settimane di integrazione, i partecipanti hanno riportato un miglioramento significativo dei parametri soggettivi dell'umore, con differenze riscontrate tra il settimo e il quattordicesimo giorno (8).

Sicurezza

Nel novembre 2024, Magtein® ha ottenuto lo status di Nuovo Alimento (Novel Food) in Europa, dove è disponibile esclusivamente tramite THREOTECH. Magtein® può quindi essere utilizzato in prodotti che riportano indicazioni sulla salute autorizzate dall'UE relative al magnesio. Negli Stati Uniti, Magtein® ha ottenuto l'approvazione GRAS della FDA dal 2012 ed è stato approvato come sicuro per l'uso in prodotti di consumo anche in Canada, Giappone, Turchia, India e Thailandia.

Applicazioni e Modalità d'uso

Stabile, insapore, inodore, incolore e solubile in acqua, Magtein® è adatto a un'ampia gamma di applicazioni, non solo per capsule o compresse, ma anche per gel, polveri e concentrati liquidi. Il suo rapido ed elevato tasso di assorbimento fa sì che Magtein® non causi i problemi digestivi comuni riscontrati con altri composti di magnesio meno assorbibili. La richiesta di soluzioni efficaci a sostegno delle funzioni cognitive cerebrali legate all'invecchiamento, all'energia, alla memoria, all'umore, al sonno, alla resistenza allo stress e alla prontezza mentale non è mai stata così alta. La solida base scientifica su cui si fonda Magtein® dimostra la sua capacità di soddisfare queste esigenze, aiutando i produttori a realizzare prodotti a base di magnesio che davvero le loro promesse.

Bibliografia

1. Slutsky I, Abumaria N, Wu L, et al. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron*. 2010;65(2):165–177.
2. Sun Q, Weinger JG, Mao F, Liu G. Regulation of structural and functional synapse density by L-threonate through modulation of intraneural magnesium concentration. *Neuropharmacology*. 2016;108:426–439.
3. Zhou H, Bi GQ, Liu G. Intracellular magnesium optimizes transmission efficiency and plasticity of hippocampal synapses by reconfiguring their connectivity. *Nat Commun*. 2024;15:3406.
4. Liu Q, Meng LB, Qi TQ, et al. Exploring cerebrospinal fluid metabolites, cognitive function, and brain atrophy: insights from Mendelian randomization. *Open Med (Wars)*. 2025;20(1):20251237.
5. Liu G, Weinger JG, Lu Z, et al. Efficacy and safety of MMFS-01, a synapse density enhancer, for treating cognitive impairment in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2016;49(3):971–990.
6. Zhang C, Hu Q, Li S, et al. A Magtein®, magnesium l-threonate, -based formula improves brain cognitive functions in healthy Chinese adults. *Nutrients*. 2022;14(24):5235.
7. Lopresti AL, Smith SJ. The effects of magnesium L-threonate (Magtein®) on cognitive performance and sleep quality in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Front Nutr*. 2025;12:1729164.
8. Hausenblas HA, Lynch T, Hooper S, et al. Magnesium-L-threonate improves sleep quality and daytime functioning in adults with self-reported sleep problems: a randomized controlled trial. *Sleep Med X*. 2024;8:100121.



Magtein[®] Better Magnesium.
Better Brain.

Il magnesio più intelligente

Scopri la formula
brevettata a base
di magnesio.

Visita magtein.com/it/
per scoprire di più

LCM TRADING

G. Palmiotto

gpalmiotto@lcmtrading.it

www.lcmtrading.it

LongeFera®

Estratto di Ashwagandha studiato
nell'healthy aging

L'aumento dell'aspettativa di vita, per effetto soprattutto del progresso medico e delle migliorate condizioni generali, sta spostando in avanti l'asticella di quello che viene percepito come il momento d'ingresso nella terza età. L'esigenza di trascorrere gli anni in più godendo delle migliori condizioni possibili di salute e benessere è forte sia a livello individuale che collettivo, tanto che l'healthy aging occupa un posto preminente nei programmi di tutte le Agenzie sanitarie. L'OMS lo definisce come "il processo di sviluppo e mantenimento di un'abilità funzionale che permetta il benessere nell'età avanzata" e lo ha messo come focus nel programma di lavoro 2015-2030 sull'invecchiamento. Gli stili di vita e la nutrizione giocano un ruolo determinante per invecchiare bene, ma è molto attiva anche la ricerca di ingredienti nutraceutici e di fitocomplessi che possano aiutare il conseguimento di questa condizione attraverso l'assunzione di integratori e alimenti funzionalizzati.

LongeFera® è un estratto di *Withania somnifera* documentato da studi sia pre-clinici sia clinici a supporto degli effetti nell'healthy aging; il prodotto è stato valutato in modo approfondito anche sotto l'aspetto della sicurezza con due studi di tossicità sugli animali.

Composizione e Specifiche tecniche

LongeFera® è un estratto secco della radice di *Withania somnifera* (Ashwagandha) di provenienza indiana. L'estrazione è condotta in etanolo/acqua. È titolato al >2,50% m/m (HPLC) in withanolidi totali (withanolidi agliconi: withaferina A, 12-deossiwithastramonolide, withanolide A, withanone e withanolide B; withanolidi glicosidi: withanoside IV, withanoside V e withanoside VI).

La caratterizzazione del fitocomplesso è coerente con la monografia USP-NF, ma con un profilo più completo: oltre ai sette metaboliti previsti dalla farmacopea statunitense (withanoside IV, withanoside V, withaferina A, 12-desossiwithastramonolide, withanolide A, withanolide B e withanone) in LongeFera® vengono identificati e quantificati quattro ulteriori composti: 2,3-diidrowithaferina A, withanoside VII, 27-idrossi-withanone e viscosalattone B. L'analisi fitochimica è condotta con una metodica UHPLC-DAD validata, confermando l'identificazione dei metaboliti secondari anche tramite il pattern di frammentazione in TQ-MS/MS. Il sito produttivo è certificato NSF-GMP, FSSAI, ISO9001:2005 (QMS), ISO22000:2018 (FSMS).

La **Tabella 1** ne riassume le principali caratteristiche.

Tabella 1 • Caratteristiche tecniche di LongeFera®

Caratteristiche organolettiche

Aspetto	Polvere
Colore	Da marrone chiaro a marrone scuro
Odore	Leggermente pungente e aromatico
Sapore	Amaro

Caratteristiche chimico-fisiche

Analisi macroscopica e identificazione cromatografica	vs standard di riferimento analitico
Granulometria (%)	>90 attraverso 40 mesh
Densità in bulk (g/mL)	>0,40
Densità per costipamento (g/mL)	>0,50
Perdita all'essiccamento (%)	<6
Solventi d'estrazione	Conforme a USP <467> (etanolo/acqua)

Contaminanti**Metalli pesanti (ppm)**

Piombo	≤3
Mercurio	≤0,1
Cadmio	≤1

Caratteristiche microbiologiche

Carica batterica aerobica totale (UFC/g)	<10.000
Lieviti e muffe (UFC/g)	<200
Coliformi totali (MPN/g)	<3
Enterobacteriaceae (MPN/g)	<10
<i>Escherichia coli</i>	Assente

Packaging

Busta in materiale plastico per alimenti dentro alluminio laminato termosaldato; 1 o 5 kg

Stabilità e Conservazione

In contenitori ben chiusi, protetti dal calore diretto e dall'umidità, in ambiente fresco e ventilato, a temperatura <30 °C

Shelf-life: 24 mesi dalla data di produzione

Efficacia

Studi preclinici

I potenziali effetti di LongeFera® sull'invecchiamento sono stati studiati in prima istanza sul modello in vitro rappresentato dal nematode *Caenorhabditis elegans*, nel quale i meccanismi alla base dell'aumento di longevità seguono un pattern simile a quello dell'uomo.

Il lavoro ha incluso: un test di life-span, un saggio di motilità, uno metabolico per misurare la vitalità e un'analisi trascrittomico, sia degli organismi trattati che dei controlli (1).

Per questo studio il LongeFera® è stato diluito sia in acqua (filtrando la frazione insolubile) che in DMSO nel quale risulta completamente solubile. *C. elegans* wild type N2 Bristol gnotobiotici, sincronizzati in stadio L3-L4, sono stati incubati a 22±1 °C con concentrazioni d'estratto da 5 a 1000 µg/mL in piastre a 24 pozzetti contenenti 100 organismi per mL di tampone M9 (controlli: stessi organismi con solo tampone). L'estratto in DMSO ha aumentato la longevità degli organismi a tutte le concentrazioni sopra 100 µg/mL, mentre la diluizione acquosa è stata attiva oltre 250 µg/mL; concentrazioni superiori a 500 µg/mL, indipendentemente dal solvente di diluizione, hanno favorito la fertilità del nematode a partire dal quarto giorno di osservazione (comparsa di progenie nei pozzetti con l'estratto ma non in quelli di controllo). La motilità di *Caenorhabditis* (che insieme alla capacità riproduttiva è un indice della loro buona salute generale) è stata quantificata con un tracker automatico in presenza ed assenza di 600 ppm di LongeFera® mostrando nel primo caso livelli significativamente superiori ai controlli. L'effetto favorevole sull'attività metabolica dei nematodi è invece emerso dalla misurazione della superiore capacità degli organismi incubati in presenza di LongeFera® di ridurre la resazurina a resorufina (test Alamar Blue®).

L'analisi trascrittomico in confronto ai controlli ha evidenziato che gli effetti sul fitness e la longevità di *Caenorhabditis* si accompagnano a cambiamenti nell'espressione di geni codificanti per diverse funzioni biologiche del nematode (estensione della life span, assemblaggio e integrità delle uova, generazione di progenie, lipoproteine delle uova, sintesi di collagene e altre ancora); 16 geni sono risultati supertrascritti e 29 repressi.

Nel complesso, i risultati suggeriscono che l'estratto eserciti i suoi effetti sulla longevità inducendo il rimodellamento della matrice extracellulare del nematode. Tra i geni che hanno subito interferenze favorevoli ve ne sono alcuni che hanno alta omologia con la loro controparte umana, come la GFAT-2 (Glutamine Fructose

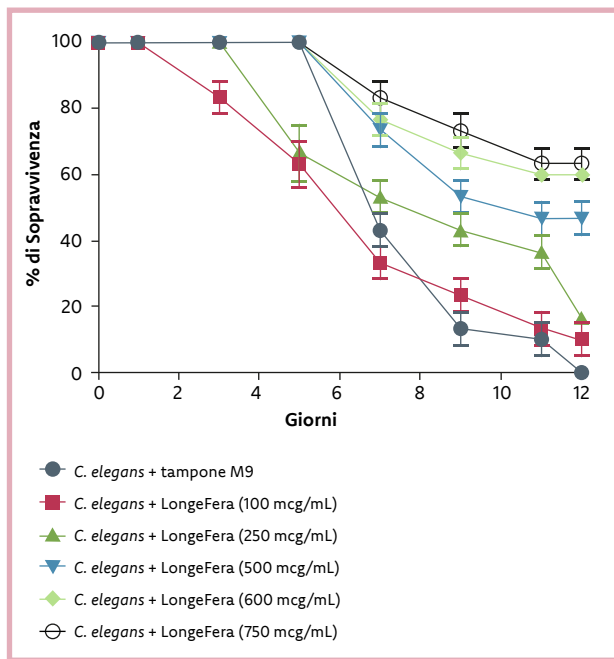


Figura 1 • Aumento della longevità di *Caenorhabditis elegans* incubata con veicolo (tamponi M9) e diverse concentrazioni di LongeFera®. (Da: 1.)

6-phosphate Aminotransferase 2), enzima-chiave della via delle esosammine considerato un regolatore della qualità delle proteine. Un aumento della sua funzionalità, come accaduto in questo studio, comporta l'induzione dell'autofagia e della degradazione di proteine associate al reticolo endoplasmatico.

Studi clinici

Sono in fase di pubblicazione i risultati di uno studio clinico che ha arruolato 40 soggetti ambo sessi, 50-70 anni, randomizzati ad assumere capsule di LongeFera® (2 × 200 mg/die) o corrispondente placebo in un RCT della durata di 180 giorni.

Il lavoro ha preso in considerazione numerosi endpoint, sia di tipo clinico-funzionale che biochimico: il dominio legato all'healthy aging ha incluso valutazioni sulla qualità della vita, i livelli di energia psico-fisica, la salute e l'aspetto della pelle, la variazione di parametri antropometrici e di pressione sanguigna, il WOMAC Score, l'Indice Aterogeno del Plasma (AIP), l'espressione di marker di aging (come la lunghezza dei telomeri, AMPK, SIRT-1 e 6, BDNF, Akt-1), di citochine infiammatorie, di enzimi e fattori di trascrizione correlati al sistema endogeno di difesa antiossidante (SOD, HO-1, CAT, Nrf-2) e detossificante

(NAT1 e 2). Accanto a questi, sono stati valutati endpoint correlati alla salute muscolo-scheletrica (forza al dinamometro di Jammer, 6-minutes-walk-test e altri test di mobilità funzionale), allo status immunitario, all'assetto ormonale, al tono dell'umore (questionari per ansia e stress).

I soggetti del gruppo LongeFera® hanno mostrato risultati migliori del gruppo-placebo in molti dei domini e parametri considerati. Spiccano i dati relativi alla migliore qualità della vita (+ 48,26% vs placebo), alla mobilità funzionale (+ 46,94%), alla forza muscolare (+ 24,84%), alla riduzione del WOMAC Score (- 79,03%), all'aumento dell'energia psico-fisica percepita. A livello ematochimico, nel gruppo sperimentale, ma non in quello placebo, al termine del trattamento si sono ridotte rispetto alla baseline le concentrazioni di PCR (- 51,1%; $p < 0,001$) e sono aumentate quelle di testosterone (+ 15,7%; $p = 0,0012$); al contrario, non ci sono stati cambiamenti significativi nel gruppo placebo nel quale il testosterone ha avuto addirittura una tendenza in diminuzione, seppure non statisticamente significativa. Non ci sono state differenze tra LongeFera® e placebo relativamente all'assetto lipidico del plasma, alla glicemia, agli ormoni tiroidei, agli estrogeni e al progesterone.

È stato già pubblicato, invece, uno studio pilota open-label sulla farmacocinetica dell'ingrediente (2) eseguito su 6 uomini e 6 donne che hanno assunto una dose di 2 capsule da 200 mg di LongeFera® a digiuno; è stato prelevato un campione di sangue prima dell'assunzione e dodici campioni dopo, a intervalli dapprima più ravvicinati (di 15 minuti e 30 minuti) poi più distanziati (trascorse 3 ore post-ingestione).

Sono stati misurati i parametri farmacocinetici C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$ e AUC dosando con la UHPLC/MS-MS ciascuno dei seguenti quattro marker fitochimici dell'estratto: withanoside IV, withanolide A, withaferina A e 12-desossi-withastramonolide. Le rispettive concentrazioni nelle capsule assunte erano state previamente quantificate con metodo validato HPLC-DAD. I risultati indicano che tutt'e quattro i metaboliti sono assorbiti nella circolazione sistemica, con il 12-desossi-withastramonolide che mostra i più alti valori di T_{max} e C_{max} , seguito dalla withaferina A.

L' AUC, invece, è massima per la withaferina A, seguita dal 12-desossi-withastramonolide e mostra un andamento dipendente dal sesso perché è più ampia nei maschi; nonostante non si siano registrate differenze significative nel Tmax, nelle donne arruolate Cmax, AUC, t ½ e MRT (Mean Residence Time) sono inferiori ai maschi per tutti i composti ad eccezione del withanoside IV; essi hanno anche una clearance molto più spinta nelle donne. Queste variazioni farmacocinetiche legate al sesso sono importanti e andrebbero tenute in debito conto durante i trattamenti nutraceutici con gli estratti di Ashwagandha. Sarebbero necessari studi più approfonditi per spiegarne le cause: un'ipotesi le correlerebbe alla diversa attività di enzimi farmaco-metabolizzanti di fase I della famiglia dei CYP450.

Sicurezza

La tollerabilità di una singola assunzione di LongeFera® (400 mg) è stata valutata come endpoint secondario dello studio farmacocinetico citato, nel cui contesto il prodotto non ha dato disturbi ai partecipanti dopo la somministrazione in acuto; in nessuno di loro il prodotto ha variato i parametri ematochimici, il tracciato ECG o la pressione arteriosa.

L'ingrediente, d'altra parte, è stato sottoposto anche a due studi di sicurezza nei ratti Sprague Dawley, entrambi eseguiti secondo linee-guida OECD in laboratori certificati GLP; i risultati sono stati pubblicati in un unico lavoro da Wangikar et al. (3).

Il primo è stato un test di tossicità acuta eseguito somministrando agli animali (11 maschi + 11 femmine) una dose orale di 2000 mg/kg di LongeFera® in sospensione acquosa contro un corrispondente controllo negativo. Sono stati monitorati per i segni vitali nelle prime sei ore post-somministrazione, quindi due volte al giorno per 14 giorni, senza osservare alcun effetto correlato al trattamento: la valutazione degli organi non ha mostrato lesioni con significato patologico né variazioni morfologiche (tanto da non rendere necessaria l'analisi istopatologica); il peso corporeo è rimasto allineato tra ratti del gruppo sperimentale e quelli di controllo; la mortalità è stata nulla.

Nello studio di tossicità sub-cronica, invece, sono state somministrate dosi crescenti di 250, 500 e 1000 mg/kg per ogni gruppo di 10 animali (mentre un gruppo ha assunto il veicolo); il test è durato 90 giorni, più 14 di recupero. Per la sola dose massima è stato aggiunto un gruppo duplicato che ha assunto l'estratto per 90 giorni ed è stato confrontato separatamente con un secondo controllo negativo. In totale sono stati usati 104 ratti (52 maschi+52 femmine).

Settimanalmente, ogni animale è stato sottoposto a una batteria di controlli clinici e neurocomportamentali, monitorandone l'assunzione di mangime e il peso corporeo. Al termine del trattamento e del periodo di recupero gli organi degli animali sono stati analizzati macroscopicamente e istopatologicamente.

Tutti gli animali sono rimasti vivi e in ottime condizioni generali fino al termine del periodo di osservazione, senza clinici negativi e senza variazioni del peso corporeo rispetto al gruppo di controllo; gli organi non hanno mostrato segni di alterazioni né macroscopiche né rilevabili all'analisi necroscopica; nessun cambiamento significativo è intervenuto nei parametri ematochimici e nei livelli ormonali.

I risultati hanno portato gli autori a fissare per LongeFera® un NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) di 1000 mg/kg nei ratti Sprague Dawley.

Applicazioni e Modalità d'uso

LongeFera® è un estratto secco ottenuto dalla sola radice di *W. somnifera*, che si presenta come polvere scorrevole adatta alla formulazione di capsule rigide (sia di gelatina sia di altri polimeri), compresse, granulati per stickpack e bustine da sciogliere o disperdere in acqua.

In accordo agli studi effettuati sul prodotto, la dose suggerita è di 200 mg due volte al giorno in integratori alimentari pensati per la salute e il benessere degli over-40, over-50.

A prescindere dall'applicazione nell'healthy aging, grazie all'ottima caratterizzazione fitochimica, al rigoroso controllo di qualità (sin dalla coltivazione delle piante), alla disponibilità di specifici test di sicurezza d'uso e di studi farmacocinetici, LongeFera® è un estratto di

Ashwagandha consigliabile in tutte le formulazioni che intendono sfruttare gli altri effetti noti di questa droga: l'azione adattogena, il ripristino di un sonno fisiologico, il supporto immunitario e delle funzioni neurocognitive.

Bibliografia

1. Takkar N, Gaiera G, Mehta D et al. Withania somnifera root extract (LongeFera™) confers beneficial effects on health and lifespan of the model worm *Caenorhabditis elegans*. *Drug Target Insights*. 2025;19:18-30.
2. Sharma E, Ganu G, Kshirsagar K et al. An open-label, single dose, safety and pharmacokinetic study of Withania somnifera root extract in healthy volunteers. *Drug Metab Pers Ther*. 2025;40(1):23-34.
3. Wangikar P, Chaudhari P, Sharma E et al. Acute and sub-chronic oral GLP toxicity of Withania somnifera root extract in Sprague Dawley rats. *Drug Metab Pers Ther*. 2024;39(3):145-158.



www.nutre.eu

R&D

Regolatorio

Comunicazione

Competenza a 360°

NuTRE si avvale di un **team multidisciplinare**, che include professionisti con esperienza specifica nel **settore nutraceutico**:

- Regulatory affairs
- Ricerca e sviluppo
- Medical specialist
- Clinical monitor
- Biostatistica
- Comunicazione
- Scientific writer

Rendiamo **semplice** ciò che non lo è...

Offriamo **soluzioni** integrate e **su misura** per le aziende del settore nutraceutico e alimentare. Realizziamo **progetti di ricerca** con endpoint specifici per prodotti nutraceutici, assistiamo i nostri clienti negli **aspetti regolatori**, anche i più complessi, e nella **comunicazione** del prodotto.

Str. Valenza 4h, 15033 Casale Monferrato AL
0142 453 909 | info@nutre.eu

geocomp
search and survey

NuTRE

NuTraceutical
Tailored
Research
Ecosystem

C.F.M.
Co. FARMACEUTICA
MILANESE

F. Zerilli

francesco.zerilli@cofamisp.it

www.cofamisp.it

Fibriotics® AF+

Un ingrediente pre- e postbiotico di nuova generazione “a elevata densità di nutrienti” a base di 36 tipologie di verdure e frutti fermentati

La scarsa diversità del microbiota intestinale e le relative disbiosi sono sempre più associate a un crescente spettro di disturbi e di patologie croniche – dall'obesità e dal diabete di tipo 2, alle malattie infiammatorie intestinali, ai disturbi della salute mentale (ansia, stress ecc.) e ai rischi cardiovascolari. Come chiarito ormai da tempo, l'intestino non è semplicemente un organo digestivo ma funge da hub centrale per l'immunomodulazione, la regolazione metabolica e i processi infiammatori sistemici. In questo contesto, la ricerca di integratori alimentari efficaci in grado di intervenire sull'intestino come sistema e di migliorare significativamente la diversità del microbiota è diventata una priorità nel settore nutraceutico e materia di grande interesse scientifico.

I prebiotici tradizionali, come inulina, FOS, GOS, oligofruztosio, per lungo tempo – e ancora tuttora – punti di riferimento nel settore, presentano anche alcune limitazioni nell'utilizzo: a dosi elevate in alcuni casi provocano disturbi digestivi come gonfiore e crampi; inoltre tendono a stimolare uno spettro limitato di batteri intestinali e non riescono ad aumentare significativamente la diversità del microbioma a livello di popolazione.

Fibriotics® AF+ dell'azienda belga FERMEDICS rappresenta un approccio fondamentalmente differente. Aniché limitarsi a essere una fibra convenzionale, Fibriotics® AF+ è una matrice botanica ottimizzata e ricca di nutrienti, composta da 36 frutti e verdure – tra cui mela, carota, gelso, ananas, ravenello, agrumi, barbabietola, prugna e melograno – trasformati attraverso un processo di fermentazione mirato e multistadio della durata di oltre 8 settimane. La miscela viene poi integrata con fibra di acacia come vettore con ulteriore attività funzionale. Il risultato non è semplicemente un ingrediente a base di fibre, ma una matrice pre-processata e ricca di nutrienti, in cui fibre, polifenoli e metaboliti derivati dalla fermentazione sono già parzialmente convertiti in forme più accessibili e biologicamente attive.

Fibriotics® AF+ è il primo ingrediente pre- e postbiotico fermentato al mondo certificato a basso contenuto di FODMAP dalla Monash University™, a testimonianza della sua eccellente tollerabilità e idoneità anche per sistemi digestivi sensibili.

Fibriotics® AF+ e gli altri ingredienti FERMEDICS, prodotti funzionalizzando le specie botaniche che li caratterizzano attraverso processi fermentativi di precisione, sono distribuiti in Italia da C.F.M. CO. FARMACEUTICA MILANESE.

Composizione e Specifiche tecniche

Fibriotics® AF+ è un ingrediente prodotto per fermentazione controllata di una miscela di 36 tipologie di vegetali e frutti, ricco di nutrienti e che si presenta come polvere spray-dried. Le specie botaniche utilizzate sono tutti frutti e vegetali di normale e consolidato impiego nella dieta e sono miscelate secondo proporzioni precise. Al termine del processo produttivo, il prodotto contiene oltre il 50% di fibre alimentari idrosolubili, oltre il 30% di microfibre bioattive pre-processate durante la fermentazione e, in virtù del contenuto in sostanze bioattive, è standardizzato in polifenoli totali, attività antiossidante SOD-like e negli acidi grassi a corta catena SCFA. La **Tabella 1** illustra le principali caratteristiche tecniche del prodotto. Fibriotics® AF+ non contiene nessuno dei 14 allergeni della normativa comunitaria.

La produzione di Fibriotics® AF+ avviene secondo un processo fermentativo proprietario di FERMEDICS, denominato PhytoFerm®, che consiste in una fermentazione controllata in immersione in 4 stadi separati, che dura complessivamente per un tempo superiore alle 8 settimane (**Figura 1**). Ogni step impiega un diverso gruppo di organismi responsabili della fermentazione in modo tale che le diverse specie lavorino nelle migliori condizioni colturali, agendo in modo separato sulla matrice botanica e producendo distinti effetti e molecole bioattive, e in modo da non essere messe in competizione le une con le altre.

Il primo step è condotto con *Aspergillus oryzae* e vede principalmente una degradazione della matrice vegetale complessa (fibre, proteine, grassi) e la produzione di esopolisaccaridi e acido kojico. Nel secondo passaggio, effettuato con *Saccharomyces cerevisiae*, si verifica una degradazione di amido e zuccheri, un aumento delle vitamine e la produzione di esopolisaccaridi e si produce un aroma naturale caratteristico. Nel terzo step la fermentazione con specie lattiche dei generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* vede: un aumento di antiossidanti e polifenoli, una produzione di acido lattico e acidi organici e di vari metaboliti dei probiotici e una riduzione di composti anti-nutrienti. Nella quarta fase, condotta con

Tabella 1 • Caratteristiche tecniche di Fibriotics® AF+

Composizione e standardizzazione	
Frutti e vegetali fermentati (%)	60
Fibra di acacia (%)	40
Fibre (%)	≥50
Acido acetico (mg/g)	≥1,5
Acido butirrico (mg/g)	≥0,5
Attività SOD-like (U/kg)	≥5,0 x 10 ⁴
Polifenoli totali (mg GAE/g)	≥5,0
Tenore di postbiotici (cell/g)	≥500 milioni
Caratteristiche organolettiche	
Aspetto	Polvere fine
Colore	Rossiccio-marrone
Odore	Caratteristico
Sapore	Caratteristico
Caratteristiche chimico-fisiche	
Granulometria	<0,84mm, 100% passa 20 mesh
Perdita all'essiccamento (%)	≤5
Densità apparente (g/100 mL)	56-86
Contaminanti	
Impurezze, solventi residui	Conforme a Regolamenti UE
Metalli pesanti (ppm)	
Piombo	<3
Cadmio	<1
Mercurio	<0,1
Arsenico	<1
Caratteristiche microbiologiche	
Conta totale su piastra (UFC/g)	≤10.000
Lieviti e muffe (UFC/g)	≤1000
Coliformi (UFC/g)	≤100
<i>Escherichia coli</i> (/10 g)	Assente
<i>Salmonella</i> (/25 g)	Assente
<i>L. monocytogenes</i> (/25 g)	Assente
Stabilità e Conservazione	
Conservare nell'imballo originale sigillato, a massimo 25 °C e a umidità inferiore al 70% RH.	
Shelf-life: 3 anni	

batteri acetici, si ha la conversione di etanolo in acido acetico, la produzione di SCFA (acetato e butirrico), si ha un'inibizione dei patogeni e una riduzione del pH per una migliore conservazione. Nel corso delle quattro fasi fermentative, tutte monitorate in modo preciso e stringente nei vari parametri, i materiali vegetali sono quindi "pre-digeriti" e parzialmente processati e metabolizzati ed emergono in aggiunta le molecole prodotte dai

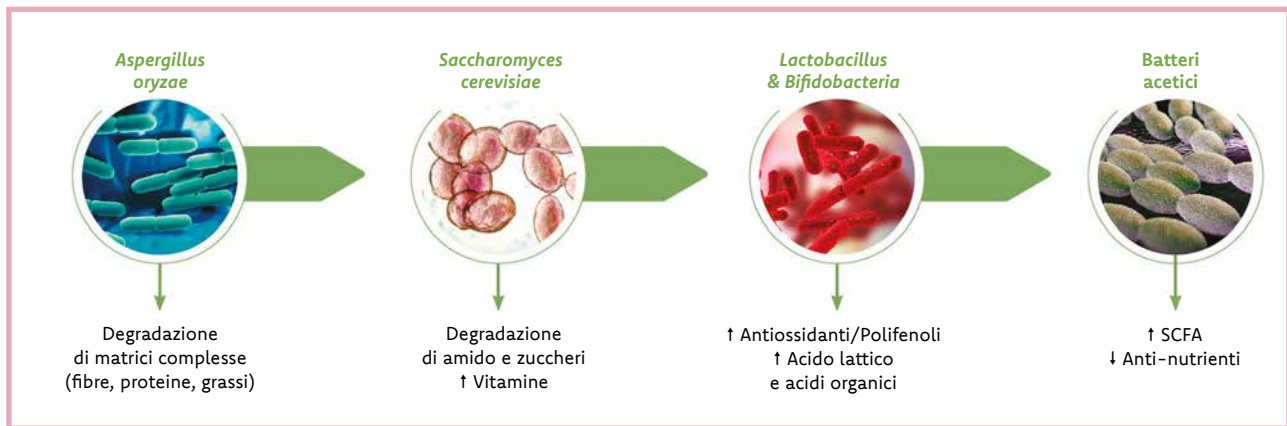


Figura 1 • Rappresentazione schematica del processo fermentativo PhytoFerm®: Ogni step impiega un diverso gruppo di organismi responsabili della fermentazione in modo tale che le diverse specie lavorino nelle migliori condizioni culturali.

microorganismi nel loro normale ciclo vitale utilizzando i substrati vegetali. Al termine del processo produttivo, il prodotto finale viene trattato termicamente ed essiccato con spray-drying e non contiene più microorganismi vivi.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di Fibriotics® AF+ può essere espresso in termini di supporto del microbiota intestinale attraverso una matrice densa di elementi nutritivi. A differenza dei prebiotici convenzionali, che agiscono principalmente come fonte di nutrimento per i batteri, Fibriotics® AF+ fornisce una matrice bioattiva pre-attivata che include:

- microfibre accessibili a un'ampia gamma di batteri;
- acidi grassi a catena corta (SCFA) preformati e metaboliti intermedi;
- polifenoli trasformati con una migliore bio-accessibilità.

Ciò si traduce in un'interazione più ampia ed efficace con il microbiota: nutrizione di una gamma più ampia di batteri, supporto della cooperazione microbica (*cross-feeding*), minore dipendenza dalla capacità individuale del microbiota. A differenza delle fibre tradizionali, l'effetto è meno dipendente dalla capacità del microbiota di una persona di scomporre le fibre.

Nel complesso, questo significa che Fibriotics® AF+ non si limita ad agire come una fibra, ma funziona come una matrice bioattiva ricca di nutrienti che supporta il microbiota a più livelli.

Efficacia

Uno studio del 2021 (1) della durata di 17 settimane ha contribuito a chiarire in modo strutturato aspetti interessanti del ruolo di alimenti fermentati ad integrazione della normale dieta, per confronto con semplici fibre vegetali. La dieta con alto contenuto di fibre ha effettivamente aumentato la capacità funzionale del microbiota – in particolare la produzione di enzimi che degradano i carboidrati – ma non ha modificato in modo sensibile la diversità del microbioma a livello di coorti; la ragione potrebbe risiedere nel fatto che un microbiota intestinale potenzialmente impoverito (come quello occidentale o delle società industrializzate) non disponga di specie a sufficienza in grado di degradare le fibre in risposta ad un rapido aumento del loro apporto con la dieta.

La dieta a base di alimenti fermentati, al contrario, ha portato a un aumento significativo della diversità del microbiota e a una riduzione di diversi marcatori infiammatori circolanti nel siero — tra cui IL-6, IL-10 e IL-12 β . Inoltre, è stata osservata un'ampia riduzione dell'attivazione endogena delle cellule immunitarie tra i linfociti T CD4+, i linfociti T CD8+, le cellule B e i monociti. Questi risultati suggeriscono che la complessità nutrizionale e la densità di molecole bioattive — invece della semplice quantità di fibre — siano i fattori determinanti della diversità del microbiota e della modulazione immunitaria.

Una caratteristica fondamentale di Fibriotics® AF+ è non solo il suo contenuto di fibre (>50%), ma anche la forma in cui queste fibre vengono veicolate.

Attraverso la fermentazione, gran parte delle fibre vegetali originali viene trasformata nelle cosiddette “microfibre”: frammenti di fibre parzialmente predigerite e strutturalmente semplificate, come fibre ramificate e oligosaccaridi. Rispetto ai complessi polimeri naturalmente presenti nella frutta e nella verdura, queste strutture più piccole sono più accessibili a una gamma più ampia di microrganismi intestinali.

Questa maggiore accessibilità, combinata con un rapporto superficie-volume più elevato, consente a uno spettro più ampio di specie microbiche di interagire con la matrice. Inoltre, la varietà delle fonti botaniche di partenza e la formazione di composti derivati dalla fermentazione, come gli esopolisaccaridi, contribuiscono ulteriormente alla densità complessiva di nutrienti e composti bioattivi dell'ingrediente. Di conseguenza, Fibriotics® AF+ supporta un *range* più ampio di microrganismi residenti in modo ben tollerato, fornendo al contempo un substrato funzionalmente più diversificato e metabolicamente attivo rispetto alle fibre convenzionali.

L'aggiunta di fibra di acacia (*Acacia senegal*/*Acacia seyal*) come vettore funzionale completa ulteriormente la matrice botanica fermentata nel suo complesso, apportando una funzionalità fibrosa complementare e ben tollerata, mantenendo al contempo un elevato livello di tollerabilità gastrointestinale e favorendo la crescita e la diversità di batteri benefici (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium*) e la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA).

I polifenoli presenti nelle specie botaniche in natura si trovano normalmente come grandi flavonoidi glicosidici (variamente complessati con carboidrati), caratterizzati da una biodisponibilità normalmente limitata. Durante il processo PhytoFerm®, i polifenoli complessi vengono convertiti in forme più biodisponibili come gli agliconi (forme de-glicosilate) e gli intermedi fenolici. Per esempio: l'antocianina glicosilata del gelso (delfinidin-3-rutinoside) viene trasformata in acidi fenolici (acido siringico e acido gallico) con proprietà antinfiammatorie e antiossidanti.

Fibriotics® AF+ è standardizzato per i polifenoli totali (>5 mg GAE/g) e per la capacità antiossidante nel suo complesso (attività SOD-like >5 × 10⁴ U/kg).

Inoltre, è comunque presente una quota di polifenoli “parentali” solo parzialmente o del tutto non trasformati, che sono destinati a essere metabolizzati direttamente dal microbiota e mantengono proprietà prebiotiche verso i microrganismi residenti attraverso il loro effetto di stimolazione della crescita sui batteri intestinali.

Gli acidi grassi a catena corta (acetato, propionato, butirrato) sono i prodotti finali della fermentazione del microbiota delle fibre alimentari e sono considerati tra i principali mediatori degli effetti benefici dei microrganismi residenti sulla salute dell'organismo. Svolgono un ruolo cruciale nell'integrità della barriera intestinale, nella regolazione della produzione di muco, nel controllo del pH, oltre a essere responsabili di una funzione trofica nei confronti delle cellule epiteliali e di un'immunomodulazione della mucosa intestinale.

Fibriotics® AF+ fornisce acidi grassi a catena corta (SCFA) preformati, principalmente butirrato e acetato, generati durante la fase finale della fermentazione. Inoltre, il processo di fermentazione produce microfibre intermedie, strutture fibrose parzialmente trasformate, che possono essere convertite più facilmente in SCFA dal microbiota intestinale.

Questo duplice approccio distingue Fibriotics® AF+ dai prebiotici convenzionali, in cui la produzione di SCFA dipende interamente dalla capacità fermentativa del singolo microbiota.

Fornendo sia metaboliti preformati sia substrati altamente accessibili, Fibriotics® AF+ riduce la dipendenza dalla variabilità del microbiota e consente una risposta metabolica più costante. Oltre ai loro effetti locali nell'intestino, gli SCFA possono entrare nel flusso sanguigno e influenzare altri tessuti periferici, contribuendo al metabolismo energetico, all'omeostasi del glucosio, alla regolazione dell'appetito e alla modulazione immunitaria sistemica. I pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali mostrano sistematicamente una ridotta presenza di specie produttrici di butirrato (disbiosi). Aumentare la produzione di SCFA tramite un prebiotico ben tollerato come Fibriotics® AF+ rappresenta quindi una strategia di intervento promettente.

Il potenziale salutistico di Fibriotics® AF+ è infine completato da un contenuto di postbiotici, ovvero il

materiale cellulare dei vari microrganismi impiegati per i diversi passaggi fermentativi, inattivati al calore alla fine del processo produttivo, equivalente a 500 milioni di cellule/g.

La qualità della dotazione di fibre e diverse sostanze bioattive di Fibriotics® AF+, in aggiunta alle altre componenti caratterizzanti, è stata anche riconosciuta dalla prestigiosa Monash University che ha assegnato al prodotto lo status Low FODMAP: programma indipendente di valutazione e certificazione dei prodotti a base di fibre, lo status Low FODMAP riconosce alle microfibre e carboidrati Fibriotics® AF+ la capacità di esercitare un impatto salutistico positivo sul microbiota intestinale in modo altamente tollerabile e clinicamente validato per apparati intestinali sensibili, rendendo Fibriotics® AF+ adatto anche per soggetti con IBS e altre difficoltà della funzione digestiva.

Applicazioni e Modalità d'uso

Fibriotics® AF+ è pensato per l'utilizzo in integratori alimentari destinati al supporto del sistema intestinale e a sostegno della salute del microbiota residente, in tutte le consuete forme solide di dosaggio; la dose giornaliera consigliata è di 500 mg/die.

Sicurezza

Fibriotics® AF+ è conforme a tutte le normative sulla sicurezza alimentare ed è riconosciuto come sicuro per l'uso in integratori alimentari e nutraceutici. Il prodotto non contiene microrganismi vivi nel prodotto finale ed è stabile a temperatura ambiente.

Bibliografia

1. Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell*. 2021;184(16):4137-4153.e14.

20 Forum *di* Nutrizione Pratica

**Vent'anni di nutrizione.
Il futuro inizia adesso.**

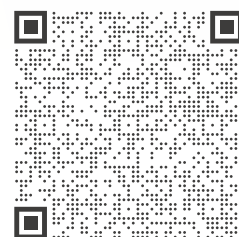
**Nuove partnership scientifiche,
format immersivi e una visione chiara
della nutrizione nell'era dell'intelligenza
artificiale.**

**Perché prendersi cura della nutrizione
significa prendersi cura della salute.**

ISCRIVITI ORA

17-18 APRILE 2026

MELIÀ MILANO



INDENA

E. Frattini

elisabetta.frattini@indena.com

www.indena.com

CENTEXTRA®

Rigenera naturalmente il tuo collagene per una pelle sana e giovane nel tempo

L'invecchiamento è un naturale processo biologico che interessa tutti gli organismi viventi ed è determinato dall'accumularsi di danni ossidativi e infiammatori che compromettono progressivamente le funzioni fisiologiche e la capacità dell'organismo di mantenere la sua omeostasi. Questi processi sono particolarmente evidenti nella pelle, l'organo più esteso e visibile del corpo, dove causano danni alla barriera protettiva, perdita di elasticità e riduzione della densità cutanea. Un ruolo chiave nel mantenimento della struttura della pelle è svolto dai fibroblasti, cellule responsabili della produzione di collagene ed elastina la cui ridotta funzionalità rappresenta uno dei principali segni dell'invecchiamento cutaneo, con conseguente perdita di integrità strutturale, rallentamento dei processi riparativi e maggiore vulnerabilità agli stress ambientali.

Negli ultimi anni, molti composti naturali hanno attirato crescente attenzione per le loro proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, nonché di promozione della sintesi di collagene e della riparazione tissutale. Questa crescente rilevanza è legata al nuovo ruolo che ha recentemente assunto la nutricosmetica, secondo cui la cura dell'aspetto esteriore non è più legata esclusivamente a canoni estetici, ma fa parte di un evoluto approccio olistico al cosiddetto *healthy ageing*: l'attenzione si è spostata dalla semplice estensione della durata della vita all'ampliamento della cosiddetta *healthspan*, ovvero il periodo della vita vissuto in condizioni di buona salute, e il mantenimento di un aspetto sano e vitale è percepito proprio come indicatore di vitalità e benessere generale.

Tra gli estratti botanici più studiati trova sicuramente spazio la *Centella asiatica* L., nota anche come *gotu kola*, pianta erbacea utilizzata da secoli nella medicina tradizionale asiatica e africana: grazie all'elevato contenuto di triterpeni, è nota per l'uso nella salute della pelle in quanto in grado di favorire la cicatrizzazione, migliorare la microcircolazione e contrastare diversi processi infiammatori e ossidativi (1).

Nonostante le note proprietà benefiche, l'utilizzo di questa pianta nel settore dell'integrazione nutrizionale ha trovato ostacolo sia nello scarso bioassorbimento dei suoi nutrienti, sia in una supply chain molto complessa che rende difficile trovare biomassa idonea alla produzione di estratti standardizzati (1).

Entrambe queste limitazioni sono state superate da CENTEXTRA®, un nuovo estratto di *Centella asiatica* (Figura 1) formulato con la tecnologia Indena Phytosome®: la combinazione tra un delivery system che ne ottimizza le performance,

CENTEXTRA® e Indena Phytosome® sono marchi di proprietà di INDENA, Italia.

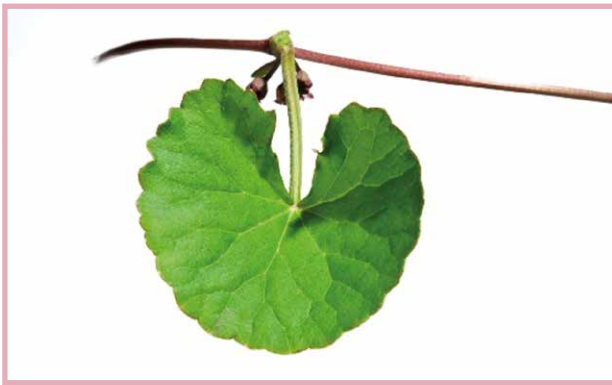


Figura 1 • *Centella asiatica* L.

una nuova filiera controllata e consolidata, e proprietà riparatrici e collagen-boosting dimostrate su colture cellulari cutanee, rendono CENTEXTRA® il nuovo alleato per contrastare l'invecchiamento cutaneo.

Composizione e Specifiche tecniche

CENTEXTRA® è un estratto di *Centella asiatica* (L.) Urban formulato con la tecnologia Indena Phytosome® al fine di migliorarne le performance biologiche e tecnologiche, standardizzato in triterpeni totali (somma di acido asiatico, acido madecassico, asiaticoside, e madecassicoside ≥13%). La veicolazione dei triterpeni attraverso la consolidata tecnologia Phytosome® consente la dispersione solida dell'estratto di centella in una matrice alimentare a base di lecitina di girasole, migliorandone la disseminazione nell'ambiente gastrointestinale con conseguenti benefici sul bioassorbimento. Il valore aggiunto e l'unicità di CENTEXTRA® sono anche assicurati da una nuova filiera: al fine di garantire un controllo rigoroso sulla qualità della biomassa, sulla standardizzazione e sull'assenza di contaminanti, Indena approvvigiona la *Centella asiatica* anche da un hub agricolo dedicato situato nel sud della Sardegna. Il progetto utilizza un sistema produttivo innovativo e tecnologie all'avanguardia che integrano fitotroni (camere climatiche per il controllo delle condizioni di crescita delle piante) con serre fotovoltaiche avanzate. Questo modello produttivo è coerente con la strategia di sostenibilità ambientale che l'azienda persegue da molto tempo e consente di garantire elevati standard qualitativi, con una filiera locale e trasparente e una tracciabilità

Tabella 1 • Caratteristiche tecniche di CENTEXTRA®

Caratteristiche organolettiche	
Aspetto	Polvere
Colore	Marrone chiaro
Caratteristiche chimico-fisiche	
Umidità (%)	≤5
Ceneri (%)	≤15
Contaminanti	
<i>Solventi residui</i>	
Etanolo (ppm)	≤5000
<i>Metalli pesanti (ppm)</i>	
Cadmio	≤1
Mercurio	≤0,1
Piombo	≤3,0
<i>Micotossine (ppb)</i>	
Aflatossine (somma B1, B2, G1, G2)	≤10
Aflatossina B1	≤5
Ocratossina A	≤80
<i>Pesticidi</i>	
Conformità	Reg. (EC) 396/2005 e successive modifiche
Caratteristiche microbiologiche	
Secondo metodi armonizzati Ph. Eur., USP e JP	
Conta microbica aerobica totale (UFC/g)	≤50.000
Conta muffe e lieviti totali (UFC/g)	≤500
Batteri Gram-negativi bile-tolleranti (UFC/g)	≤100
<i>Escherichia coli</i> (/g)	Assente
<i>Salmonella</i> spp. (/25 g)	Assente
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (/g)	Assente
<i>Staphylococcus aureus</i> (/g)	Assente
Stabilità e Conservazione	
Conservare in contenitore ben chiuso, al riparo da luce, umidità e calore	
<i>Shelf-life</i> : 24 mesi dalla data di produzione	

completa delle materie prime "Made in Italy". Le specifiche tecniche sono riportate nella **Tabella 1**.

Efficacia

Studi in vitro

L'effetto benefico di CENTEXTRA® sulle cellule della pelle è documentato da approfonditi studi preclinici. I test sono stati condotti su fibroblasti dermici umani normali (NHDF) al fine di valutare la capacità antiossidante e antinfiammatoria dell'estratto di *Centella asiatica*

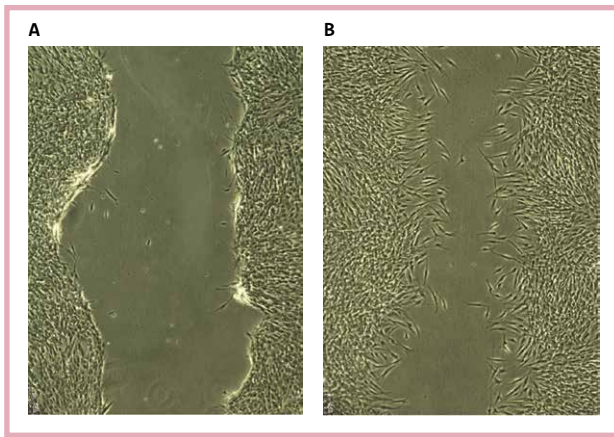


Figura 2 • Riparazione dello strato cutaneo al baseline (A) e 24 ore dopo trattamento dei fibroblasti con CENTEXTRA® (B).

formulato con fosfolipidi rispetto all'estratto non formulato, nonché la sua efficacia nel contrastare i danni strutturali della pelle e nel favorire il ripristino della matrice di collagene in condizioni di stress, meccanismi chiave nei processi di invecchiamento e riparazione tissutale (2). Nel saggio ROS, condotto in fibroblasti sottoposti a stress ossidativo indotto da menadione, CENTEXTRA® ha mostrato una marcata attività antiossidante, riducendo in modo significativo e dose-dipendente (10-100 µg/mL) i livelli intracellulari di specie reattive dell'ossigeno (ROS) fino a valori comparabili a quelli delle cellule di controllo. Sebbene anche l'estratto secco non formulato di centella abbia evidenziato un effetto antiossidante, l'entità della riduzione dei ROS è risultata inferiore rispetto a quella osservata con CENTEXTRA®, a dimostrazione dell'effetto migliorativo della tecnologia con fosfolipidi. Nel modello di infiammazione indotto da LPS, CENTEXTRA® ha inoltre dimostrato una capacità di modulare positivamente la risposta infiammatoria cellulare, riducendo significativamente i livelli della citochina pro-infiammatoria IL-6 alla concentrazione più elevata testata (100 µg/mL), mentre l'estratto non formulato non ha mostrato effetti significativi.

Risultati incoraggianti sono stati osservati nel saggio relativo ai processi di riparazione e rimodellamento della matrice extracellulare: a differenza dell'estratto di centella non formulato, che non ha mostrato variazioni significative, CENTEXTRA® ha favorito la migrazione dei fibroblasti nello scratch test, promuovendo il naturale ripristino dello strato cutaneo dopo 24 ore (Figura 2) in

maniera analoga alle cellule di controllo non trattate, dimostrando quindi una significativa capacità di supportare i processi di rigenerazione tissutale.

CENTEXTRA® è risultato efficace nel ripristinare significativamente la produzione di collagene in cellule sottoposte a insulto infiammatorio indotto da LPS, riportandola a valori prossimi a quelli osservati nelle normali condizioni fisiologiche. Parallelamente, il prodotto ha mostrato la capacità di ridurre i livelli dell'enzima collagenolitico MMP-1, suggerendo un potenziale ruolo nella protezione dell'integrità della matrice extracellulare. Nel complesso, i risultati ottenuti dimostrano che CENTEXTRA® presenta un profilo di attività biologica più ampio ed efficace rispetto all'estratto secco non formulato di *Centella asiatica*. La formulazione di Centella fosfolipidi si distingue infatti per la maggiore efficacia antiossidante, la capacità di modulare la risposta infiammatoria e un effetto positivo sui processi di sintesi e preservazione della matrice extracellulare, suggerendo un effetto collagen-boosting naturale, di riparazione tissutale e mantenimento della funzionalità dermica, particolarmente rilevanti per favorire un *healthy ageing* e la salute della nostra pelle.

Sicurezza

Preliminari test di citotossicità non hanno rivelato alcuna criticità. Inoltre, per quanto concerne la tossicologia, è stato effettuato uno studio a dose singola (*acute toxicity*) nel ratto dal quale il limite di sicurezza tossicologico è risultato maggiore di 2000 mg/kg.

Applicazioni e Modalità d'uso

CENTEXTRA® è un ingrediente a base di *Centella asiatica* che può essere utilizzato in diverse formulazioni per integratori alimentari. Il dosaggio raccomandato è di 150 mg al giorno.

Bibliografia

1. Hein ZM, Gopalakrishna PK, Kanuri AK et al. *Centella asiatica*: Advances in Extraction Technologies, Phytochemistry, and Therapeutic Applications. *Life* (Basel). 2025;15(7):1081.
2. Dati interni – articolo in preparazione.

17 Giugno (9:30 - 16:30) - ONLINE

18 Giugno (9:30 - 13.00) - ONLINE

FOOD SUPPLEMENTS FORUM 2026

IL PUNTO DI RIFERIMENTO PER I
PROFESSIONISTI DEL SETTORE
INTEGRATORI E NOVEL FOOD



MEDICAL DEVICE FORUM
(31 MARZO 2026)
**E FOOD SUPPLEMENTS
FORUM (17 - 18 GIUGNO 2026)**

**INSIEME AD UNA
QUOTA AGEVOLATA!!!**



ONLINE



INFO@PHARMAEDUCATIONCENTER.IT



WWW.PHARMAEDUCATIONCENTER.IT

PRESS RELEASE

**C.F.M. CO. FARMACEUTICA
MILANESE**

www.cofamispa.it

L'olio di DHA algale di Bioplus Life Sciences diventa infant-grade

C.F.M. Co. Farmaceutica Milanese ha il piacere di annunciare il conseguimento da parte di Bioplus Life Sciences, un'azienda biofarmaceutica con un'importante storia di innovazione nel campo biotecnologico e della nutrizione umana, di un traguardo rilevante: l'approvazione da parte di EFSA del proprio DHA da fonte algale per l'uso in ambito *infant* in formule per lattanti e formule di proseguimento, alle condizioni previste dai regolamenti UE. L'approvazione per l'uso *infant*, nel contesto del regolamento Novel Food, riguarda sia l'olio di DHA liquido, sia la versione

microincapsulata, e completa una precedente autorizzazione per l'impiego dell'olio algale nei normali integratori alimentari.

Il DHA è prodotto a partire dalla fermentazione in bioreattore di una microalga del genere *Schyzochytrium* spp. (ceppo ATCC 20889), riasegnato alla specie *Schyzochytrium limacinum* nel corso dell'autorizzazione Novel Food.

L'olio di DHA Bioplus in forma liquida è disponibile a diverse concentrazioni tra il 35% e il 50% DHA, mentre la forma microincapsulata - supportata su matrice in polvere - è standardizzata al 17% DHA. La coltura controllata in bioreattore permette di isolare un olio di DHA di elevata purezza ed esente da allergeni del pesce e da contaminanti ambientali; si tratta inoltre di un processo produttivo sostenibile per l'ambiente.

Il DHA (acido docosaesaenoico) è un acido grasso omega-3 importante

per il corretto funzionamento di cellule e tessuti, in particolare del sistema nervoso centrale e degli occhi, oltre che per il sistema cardiovascolare. La somministrazione di DHA è particolarmente cruciale nelle prime fasi della vita sia per il feto (per assunzione del DHA in gravidanza), sia nei primi mesi di vita del neonato (integrato quindi con l'allattamento già dalla nascita) per il corretto sviluppo dei tessuti cerebrali e per la funzione cognitiva e per la funzione e l'acuità visiva del neonato.

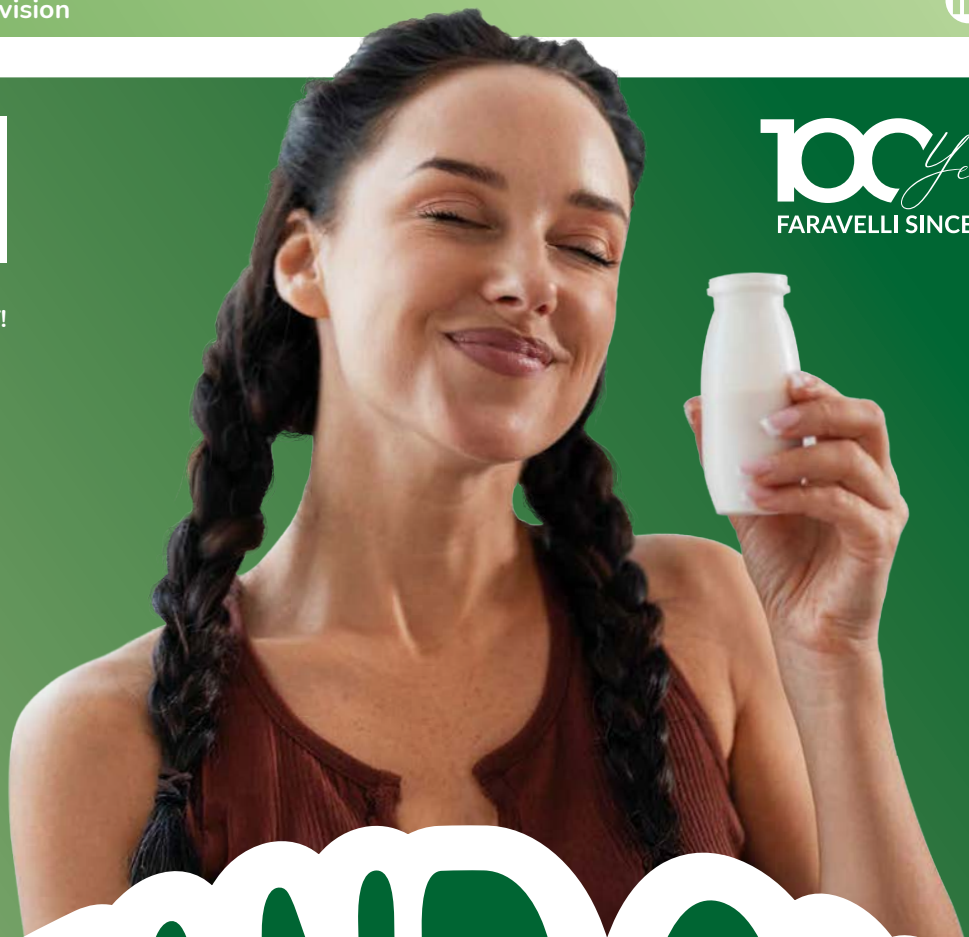
L'approvazione del DHA algale Bioplus per applicazioni *infant*, formalizzata nel Regolamento di esecuzione (UE) 2025/1515, segna un traguardo importante e rappresenta un riconoscimento per il *commitment* in campo regolatorio e per il livello qualitativo dei prodotti Bioplus.

Il DHA algale Bioplus è distribuito in Italia da C.F.M. Co. Farmaceutica Milanese.



SCAN TO
STAND OUT!

100 Years
FARAVELLI SINCE 1926



STAND OUT

with the **right** ingredients

Ci occupiamo di distribuzione dal 1926. Sappiamo cosa serve davvero.

Le materie prime di alta qualità sono essenziali, ma sono solo l'inizio.

In un mercato sempre più competitivo, distinguersi richiede molto di più: serve il partner giusto.

Concreto, rapido, affidabile. Con una visione chiara, capace di tradurre ogni esigenza in una soluzione su misura.

Un partner strategico.

È così che lavoriamo da sempre: al tuo fianco, con l'expertise che fa la differenza.

Mettiamo al tuo servizio gli ingredienti giusti per sviluppare soluzioni efficaci e sicure,
capaci di supportare il benessere e generare valore per i tuoi clienti.

Con gli ingredienti giusti — e il partner giusto — distinguersi nel nutra non è difficile. È naturale.

Vitafoods STAND UWA112

 **FARAVELLI**
THE BEST INGREDIENT

REACT4LIFE

press@react4life.com

React4Life tra i soci fondatori del IAMPS - Industry Alliance for Microphysiological Systems

L'azienda genovese guida la risposta europea per il futuro della ricerca biomedica senza l'uso di animali

React4Life, e altre otto aziende europee del settore organ on chip, hanno dato vita alla prima alleanza industriale per accelerare l'adozione delle nuove metodologie di ricerca umano-centriche destinate a ridurre progressivamente i test su animali. React4Life, azienda tech-bio italiana con sede a Genova, è infatti tra i nove fondatori di IAMPS (Industry Alliance for Microphysiological Systems), la prima associazione industriale europea che raggruppa i

produttori di nuovi approcci metodologici (NAM): tecnologie che consentono di ricreare in laboratorio il funzionamento di tessuti e organi umani. Tra queste tecnologie rientrano gli "organi-su-chip" – dispositivi fluidici che simulano il comportamento fisiologico del corpo umano – offrendo dati più predittivi, etici e affidabili rispetto ai metodi tradizionali basati su modelli animali.

Questa alleanza nasce da una scelta strategica condivisa tra player europei di primo piano. Gli Stati Uniti storicamente hanno investito per primi nello sviluppo di queste tecnologie, e ora è il momento giusto per l'Europa di organizzare una risposta collettiva finalizzata alla leadership scientifica, alla sovranità tecnologica e alla competitività industriale.

React4Life contribuisce attivamente a sviluppare la ricerca tecnologica del settore, tramite una

condivisione dei criteri di validazione con le agenzie regolatorie.

«Il lancio di IAMPS risponde alla necessità di disporre di modelli più predittivi, rilevanti per l'uomo e scientificamente robusti per la ricerca biomedica e la valutazione dei farmaci» afferma Maurizio Aiello, CEO di React4Life.

«Tecnologie come gli organ-on-chip offrono l'opportunità di migliorare la qualità delle decisioni biomediche e rafforzare la competitività dell'ecosistema europeo dell'innovazione. Quando aziende leader uniscono le forze, non condividono solo un ideale: costruiscono l'ecosistema che renderà queste innovazioni accettabili per i regolatori, scalabili per l'industria e accessibili per la ricerca. Per un'azienda italiana, questa è l'opportunità di trasformare l'eccellenza scientifica in influenza concreta sulle politiche che definiranno la medicina del futuro».

 REMINDER

now

Monacolina K soggetta a restrizioni UE?
Olecol® è l'alternativa naturale per la
gestione del colesterolo



OLECOL

Controllo del colesterolo

Riduce naturalmente
LDL e supporta un
profilo lipidico
equilibrato grazie ai
polifenoli dell'olivo

**Evidenza clinica e
sicurezza**

Supportato da 3
studi clinici
pubblicati; EFSA
claim*

Olecol® - La soluzione naturale e
sicura per una gestione ottimale dei
lipidi

**Maggiori dettagli su richiesta*
www.solabianutrition.com
contact@solabia.com

**Solabia**
nutrition

ASSOCIAZIONI

UFFICIO STAMPA
INTEGRATORI
& SALUTES. Ranaldi, A. Labellarte
s.ranaldi@inc-comunicazione.it

Oltre 35 milioni di italiani hanno utilizzato integratori nell'ultimo anno

Farmacia principale canale di acquisto, ma l'online è in crescita

I comportamenti dei nostri connazionali rispetto alla cura del proprio benessere evidenziano una visione olistica, di cui riposo e relax (60%), sana alimentazione (52%) e attività fisica (51%) sono le fondamenta. In questo scenario, gli integratori alimentari assumono un ruolo sempre più centrale nella quotidianità delle persone, inserendosi come supporto complementare a uno stile di vita già attivo: è così per quasi 4 su 10 (38%). Gli integratori sono entrati a far parte della routine di una quota sempre più ampia della popolazione: più di 8 italiani su 10 (85%) li hanno utilizzati nell'ultimo anno e 1 su 3 li assume regolarmente tutti i mesi. Mentre una parte (17%) lo fa per esigenze specifiche e solo il 15% dei nostri connazionali non li ha mai usati. In ogni caso, si tratta di un'esperienza d'uso che viene considerata pienamente positiva: quasi 8 su 10 ritengono che gli integratori abbiano migliorato il proprio benessere. Sono questi alcuni tra i punti chiave dell'indagine "Italiani e Integratori alimentari" realizzata da AstraRicerche per conto di Integratori & Salute.¹ "Come emerge dalla ricerca, gli italiani mostrano una crescente fiducia verso gli integratori alimentari" afferma Germano Scarpa Presidente di Integratori & Salute. "Non si tratta di un acquisto impulsivo, ma di un utilizzo fatto con frequenza e metodo, basato sulla percezione di un reale giovamento per il benessere fisiologico e il miglioramento della qualità della vita. Il mercato degli integratori in Italia ha dimostrato una resilienza straordinaria, evolvendo da settore di nicchia a pilastro fondamentale del mantenimento del benessere. Gli italiani hanno compreso che l'integrazione, se inserita in uno stile di vita corretto e supportata dal parere di medici e farmacisti, è un investimento sulla longevità attiva. Il nostro impegno come associazione è da un lato continuare a investire in ricerca scientifica e innovazione nelle formulazioni per garantire prodotti sempre più efficaci e specifici; dall'altro, promuovere una corretta cultura di prodotto per abbattere i luoghi comuni che ancora ci sono."

Farmacia, principale luogo di acquisto per 6 italiani su 10

Senso di sicurezza e professionalità: la farmacia è il luogo di elezione per l'acquisto di integratori alimentari per il 61% dei nostri connazionali. L'online segue a distanza, con il 33%, segno che la consulenza umana conta ancora molto. Gli acquisti sul web superano comunque quelli effettuati presso la GDO, che si piazzano al terzo gradino del podio con 21,5%. Il consiglio su quali integratori assumere arriva per 2 utilizzatori su 3 (65%) da medici e farmacisti, che rappresentano le figure professionali più influenti sull'acquisto. Solo 1 italiano su 3 (34%) è solito seguire il "fai da te", una pratica sconsigliata e che può comportare dei rischi per il consumatore.

I professionisti sanitari sono le principali fonti di informazione sugli integratori

Per approfondire la conoscenza di questi prodotti, i nostri connazionali seguono in primis i professionisti della salute come medici (41%) e farmacisti (40%). Ma anche i canali digitali stanno acquistando un ruolo importante, in particolare per la Gen Z e i Millennials. Tra questi, spiccano la ricerca attiva su Google (22%) e i siti web dei produttori (12,5%); marginali

¹ Indagine AstraRicerche "Italiani e Integratori alimentari", Marzo 2026 (questionario online / campione 1.000 individui, 18-74 anni).

risultano, invece, i social network (8%) e gli influencers (5%). “Se la farmacia è un punto di riferimento per il consumatore è perché il cittadino riconosce nel professionista della salute un importante filtro di attendibilità”, prosegue Germano Scarpa. “Il farmacista deve conoscere la biochimica dell’integratore, essere in grado di spiegare il concetto di biodisponibilità e suggerire il momento migliore della giornata per l’assunzione: solo così si combatte la disinformazione, anche del web”.

Cultura di prodotto: italiani informati... a metà

Dall’indagine realizzata da AstraRicerche emerge un quadro a tinte chiaroscure sulla conoscenza che gli italiani hanno degli integratori e del loro ruolo. Partiamo dalle buone notizie: i nostri connazionali legano l’utilizzo degli integratori al mantenimento del benessere generale. Gli intervistati sono d’accordo con il fatto che questi prodotti servono a sostenere la salute generale (42%), aumentare l’energia (34%) e aiutare il sistema immunitario (33%).

Tuttavia, su altre questioni c’è ancora molto da fare per diffondere una corretta informazione. Ad esempio, solo 4 italiani su 10 (40%) sanno - correttamente - che nessun integratore richiede una prescrizione. Mentre poco più della metà (51%), crede - erroneamente - che sia necessaria la ricetta di un medico almeno per alcuni di essi.

Integratori per le difese immunitarie e per l’energia fisica i più utilizzati

Tra le tipologie di integratori più diffuse, troviamo in testa quelli per le difese immunitarie (39%) e per l’energia fisica (37%), seguiti dagli integratori per bisogni più specifici, come aiuto per le ossa, supporto alla dieta, bellezza, intestino. Anche quelli per il sonno, stress o umore (18%) e concentrazione (16%) raccolgono una buona fetta di mercato, confermando che il benessere mentale è importante quanto quello fisico.

Il Futuro dei Lipidi Funzionali: Zooca® Calanus® Oil, tra Scienza e Sostenibilità



Scopri i nostri
Ingredienti

Zooca® Calanus® Oil è un olio naturale, non raffinato, che contiene **40 acidi grassi** distinti — tra cui EPA, DHA, SDA, Omega-7 e Omega-11 — legati in una forma naturale di esteri di cera, favorendo così l’assorbimento ed il rilascio graduale. Questo olio innovativo si distingue inoltre per il suo contenuto naturale di **policosanoli marini** e **astaxantina**.

Oltre 20 pubblicazioni scientifiche supportano i benefici di Zooca® Calanus® Oil per la **salute metabolica** e l’**invecchiamento sano**, in particolare nel supporto al metabolismo del glucosio. La sostenibilità è un elemento chiave che distingue questo ingrediente: delle circa 290 milioni di tonnellate di Calanus disponibili ogni anno, solo lo **0,0005%** viene raccolto in modo responsabile per produrre Zooca® Calanus® Oil, rendendolo una risorsa nutrizionale di grande valore.

LEHVOSS Italia offre ingredienti innovativi in linea con le tendenze di mercato.

Vieni a trovarci al Vitafoods Europe 2026, dal 5 al 7 maggio a Barcellona, stand 3C72.

Giellepi Academy

“Scienza, Tecnologia & Comunicazione”

Si è tenuto il 19 marzo 2026 il convegno “Scienza, Tecnologia & Comunicazione” organizzato da Giellepi Academy. Una stimolante giornata formativa dedicata a Scienza, Tecnologia e Comunicazione nel settore nutraceutico.

L'attività della Giellepi Academy è uno spazio di confronto e aggiornamento dedicato al mondo dell'innovazione nutraceutica.

In un mercato in continua evoluzione, dove competizione e complessità crescono ogni giorno, l'innovazione resta la chiave, ma deve essere sempre più coerente con il contesto di mercato e con le aspettative di un consumatore evoluto, informato e tecnologico.

Oggi l'innovazione non può più essere solo “di prodotto”: deve unire scienza, tecnologia e comunicazione in una visione sinergica e integrata.

La sfida è offrire soluzioni supportate da dati scientifici solidi, tecnologie avanzate e una comunicazione chiara e responsabile, capace di valorizzare gli investimenti in ricerca e di trasferire al consumatore il reale valore dei prodotti.

L'evento voleva rispondere a una domanda semplice: come si fa oggi innovazione in un contesto in cui complessità e aspettative crescono ogni giorno?

La risposta, come è emerso durante la giornata, non sta più in un singolo ambito. Sta nell'equilibrio tra rigore scientifico, sviluppo tecnologico e capacità di comunicare in modo chiaro, credibile e responsabile.

Con ricercatori, esperti di tecnologia, galenica e comunicazione, Giellepi Academy ha aperto un nuovo dialogo per costruire insieme il futuro dell'innovazione nel mondo degli integratori alimentari.

Active Ingredients Active Services

**Probiotics, Postbiotics,
Next-Generation Bacteria
and Live biotherapeutics (LBPs)**

Discover more on our solutions

Visit us at Vitafoods | Hall 3 - J78

Due giornate di aggiornamento scientifico dedicate alla **Formulazione Nutraceutica** per mettere in comunicazione il mondo della **ricerca** con **aziende** e **professionisti**.

Milano

▶ 29 maggio 2026

Formulazione
nutraceutica avanzata:
dalla ricerca
all'applicazione.

FOCUS SCIENTIFICI

- Nuove strategie di formulazione e rilascio
- Scelta razionale degli attivi e sinergie funzionali
- Evidenze scientifiche e trasferibilità clinica
- Criticità tecniche e regolatorie
- Innovazione sostenibile nel settore nutraceutico

Roma

▶ 18 settembre 2026

Dalla formulazione al
paziente:
evidenza e decisione
in clinica.

FOCUS SCIENTIFICI

- Evidenza vs esperienza clinica
- Personalizzazione dell'intervento
- Integrazione e terapia farmacologica
- Aree applicative emergenti
- Limiti della nutraceutica

PER INFO E ISCRIZIONI

segreteria@sifnut.it

info@akesios.it



www.sifnut.it

SIFNUT
Società Italiana Formulatori in Nutraceutica

evolve with us



DIVENTA SOCIO

2026

Indice aziende di settore

INflash

II consulenti

DR RUGGERO AMATO ru.amato@outlook.com • **NUTRE** www.nutre.eu
STUDIO LEGALE AVVOCATI PER L'IMPRESA www.avvocatiperlimpresa.it

III ingredienti

ACEF NOW PART OF AZELIS www.acef.it • **BARENTZ ITALIA** www.barentz.it
FARMALABOR www.farmalabor.it • **L.R. FLAVOURS & FRAGRANCES INDUSTRIES** www.lrindustries.it
ICOM ITALY www.icomitaly.it • **SACCO SYSTEM** www.saccosystem.com
SOLABIA NUTRITION www.solabianutrition.com • **VIVATIS PHARMA ITALIA** www.vivatis.it

VI materie prime di origine naturale

ALDL CONSULTING www.aldlconsulting.eu • **EPO ESTRATTI PIANTE OFFICINALI** www.eposrl.com
LEHVOSS ITALIA www.lehvoss-nutrition.com • **NUTRATRADE** www.nutratradesrl.com
RIAL PHARMA www.rialpharma.it • **NIS Natural Ingredients Solution** www.naturalingredientssolution.com
SWISSEUTIC SA www.swisseutic.com

IX materie prime

FREEMEN NUTRA ITALIA www.freemennutra.com
LCM TRADING www.lcm-group.it

X recruitment

JOB ON BEAUTY www.joboneauty.com

X società di servizi e produzione conto terzi

FABERFARMA www.faberfarma.it • **IMS** www.imsmicron.it
LABORATORIO TERAPEUTICO M.R. www.mr1930.it • **LABORATORI PLANTS** www.laboratoriplants.com
NEXUS LABORATORI www.nexusus.eu • **PHARMAXIMA** www.pharmaxima.it
TRUFFINI & REGGÈ FARMACEUTICI www.truffini.it

consulenti

DR RUGGERO AMATO



[in @ruggero-amato-34736321a](#)
ru.amato@outlook.com

Il dottor Ruggero Amato, medico veterinario specialista in alimentazione animale ed esperto in benessere animale, offre servizi di **consulenza tecnico-scientifica specializzata** a supporto di aziende che operano nei settori **mangimistico, veterinario, cosmetico e nutraceutico**, con particolare riferimento allo **sviluppo di linee di mangimi complementari, integratori e cosmetici veterinari**.

L'attività è rivolta a imprese che intendono **progettare, validare e immettere sul mercato nuovi prodotti**, o implementare prodotti già in listino, garantendo la coerenza tra formulazione, posizionamento tecnico, conformità normativa e comunicazione scientificamente corretta.

L'azienda verrà affiancata e supportata in tutte le fasi di sviluppo, dalla definizione del concept alla scelta degli ingredienti funzionali, dai claim tecnici al razionale scientifico. Particolare attenzione viene rivolta alla prevenzione di criticità legate a claim non dimostrabili, alla comunicazione fuorviante, all'uso improprio di terminologia sanitaria o farmacologica.

La valutazione scientifica sarà realizzata in collaborazione con istituti di ricerca di carattere nazionale (Università, CNR, CREA).

consulenti

NUTRE

geocomp
SEARCH AND ANALYSIS

NuTRE

Nutraceutical
Tailored
Research
Ecosystem

Strada Valenza 4/H
15033 Casale Monferrato (AL)
tel 0142 453909
info@nutre.eu • www.nutre.eu

Nata nel 2021 come divisione nutraceutica di Geocomp Srl, **NuTRE, Nutraceutical Tailored Research Ecosystem**, è una realtà dinamica che coniuga un solido expertise scientifico con una profonda conoscenza del panorama regolatorio. Ci poniamo come partner strategico per le aziende del **settore nutraceutico e alimentare**, supportandole nello sviluppo di prodotti innovativi che permettano alle stesse di emergere sul mercato nazionale ed estero, garantendo la qualità e la fattibilità della ricerca mirata all'ottenimento di obiettivi concreti. Realizziamo progetti di **ricerca** con endpoint specifici per prodotti nutraceutici,

consulenti

STUDIO LEGALE AVVOCATI PER L'IMPRESA



Avvocati per l'Impresa
Corso Re Umberto, 44 • 10128 Torino
tel 011 5096424 • segreteria@avvocatiperlimpresa.it
www.avvocatiperlimpresa.it

Lo studio vanta una esperienza ventennale nel settore food, cosmetico, detergenza e medicale e collabora con aziende nazionali e multinazionali ed anche con piccole e medie imprese del settore, che necessitano di una consulenza specializzata nonché di una assistenza stragiudiziale e/o giudiziale.

I punti di forza sono il rapporto fidelizzato e personalizzato con i propri clienti e l'elevata professionalità e competenza tecnica dei suoi professionisti. Le principali competenze:

1. sicurezza e presentazione dei prodotti alimentari e integratori, dei detergenti, dei dispositivi medici, farmaci e cosmetici;
2. corretta modalità di comunicazione dei prodotti, anche in tema di sostenibilità ambientale;
3. gestione del consumatore e prevenzione della criticità mediatica;
4. diritto dell'ambiente, responsabilità penale e amministrativa dei vertici, dei gestori e delegati;
5. igiene e sicurezza sul lavoro: responsabilità d'impresa e deleghe di funzioni;
6. contrattualistica e contenzioso.

assistiamo i nostri clienti negli **aspetti regolatori**, anche i più complessi, e nella **comunicazione** del prodotto. Garantiamo soluzioni integrate e su misura grazie a un **team multidisciplinare** con un'expertise verticale nel settore nutraceutico:

- **R&D:** Progettiamo studi con endpoint di efficacia e sicurezza mirati, garantendo piena conformità alle disposizioni delle Autorità competenti e un monitoraggio rigoroso condotto da personale qualificato.
- **Regulatory Affairs:** Trasformiamo la complessità normativa in opportunità, inquadrando il prodotto e la ricerca all'interno dei più favorevoli scenari regolatori.
- **Biostatistica:** Rigorosa analisi dei dati per dare solidità scientifica a ogni risultato.
- **Comunicazione Scientifica:** Pubblicazioni su riviste internazionali ad alto *Impact Factor* e servizi di *ghost writing* professionale per una divulgazione autorevole.

ingredienti

ACEF NOW PART OF AZELIS



Azienda Chimica e Farmaceutica
Via Umbria, 8/14 • 29017 Fiorenzuola d'Arda (PC)
tel 0523 241911 • nutraceutica@acef.it
www.acef.it

PROMUOVIAMO BENESSERE

ACEF Nutraceutica distribuisce oltre 2000 ingredienti, accuratamente selezionati e disponibili in un'ampia gamma di confezioni grazie all'attività di ripartizione. La conoscenza approfondita del mercato e il costante supporto tecnico, regolatorio e commerciale, permettono al nostro team di professionisti di affiancare i clienti nella scelta dei migliori ingredienti e nello sviluppo di progetti personalizzati.

I NOSTRI PRODOTTI

Ingredienti funzionali, vitamine e minerali, additivi alimentari e aromi, eccipienti, capsule, estratti vegetali (secchi e fluidi), oli essenziali, oli vegetali, amminoacidi, proteine animali e vegetali, fibre e prebiotici, probiotici, enzimi.

I NOSTRI PARTNER

Arda Natura, Biosfered, Colostrum Biotec, Evolve e Phenbiox.

CERTIFICAZIONI

ISO 9001:2015, ISO 14001:2015, ISO 45001:2018, BIO in conformità al Reg. CE 834/2007.

ingredienti

BARENTZ ITALIA SPA

Via Privata Goito, 8 • 20037 Paderno Dugnano (MI)
tel 02 99050404 • info.desk@barentz.it
www.barentz.it

Barentz Italia fa parte di un gruppo multinazionale olandese specializzato nella distribuzione di ingredienti per i mercati Life Sciences (Nutraceutico - Farmaceutico - Cosmetico - Alimentare).

Le connessioni globali, il laboratorio di consulenza formulativa e un ufficio marketing centralizzato in Francia, ci permettono di collaborare con importanti produttori internazionali.

La continua ricerca di prodotti naturali e sostenibili ci consente di proporre ingredienti e soluzioni in linea con le ultime tendenze di mercato senza però dimenticare il nostro costante impegno a difesa dell'ambiente, confermato dalla certificazione di sostenibilità "Ecovadis Gold". Abbiamo aderito al programma **UN Global Compact** e siamo certificati **ISO 9001-2015**.

ingredienti

FARMALABOR SRL

Via Pozzillo Il traversa a sx, 1
76012 Canosa di Puglia (BT)
tel 0883 1975132/193 • cell. 334 3534901

Sede di rappresentanza
Via Palermo, 23
Assago (MI)
corporate@farmalabor.it
www.farmalabor.it

Farmalabor, fondata nel 2001, distribuisce materie prime per uso **nutraceutico, alimentare, farmaceutico** e **cosmetico**.

L'azienda dispone inoltre di diversi reparti specializzati in **packaging e tecnologie**.

La Qualità è uno dei punti di forza dell'azienda: attraverso il laboratorio "**Controllo Qualità**" e il reparto "**Assicurazione Qualità**" che lavorano secondo le linee guida GMP (Good Manufacturing Practice) e le norme ISO, per assicurare la conformità di tutte le materie prime.

Ai sensi del D.Lgs. 219/06, Farmalabor è **autorizzata dall'AIFA** (Agenzia Italiana del Farmaco) all'importazione, ripartizione, etichettatura controllo qualità e rilascio lotti di Principi Attivi Farmaceutici.

Le linee di prodotti Farmalabor:

- | | | |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|
| - additivi alimentari | - tinture idroalcoliche | - principi attivi |
| - minerali | - vitamine | farmaceutici prodotti |
| - eccipienti | - macerati glicerici | in GMP |
| - oli essenziali | - basi pronte ed | - prebiotici e probiotici |
| - estratti secchi titolati, | ingredienti per uso | - olii vegetali |
| fluidi, glicolici | cosmetico | - aromi e fragranze |
| - proteine | - piante officinali | - capsule |

Farmalabor è certificata **ISO 9001:2015** (Qualità), **ISO 14001:2015** (Ambiente), **ISO 45001:2023** (Sicurezza) e **UNI/PdR 125:2022** (parità di genere).

ingredienti

L.R. FLAVOURS & FRAGRANCES INDUSTRIES SPA



Via Pantano, 24 • Contrada Valcorrente
95032 Belpasso (CT)
tel 095 7135944 PBX
www.lrindustries.it

Gli aromi industriali prodotti da L.R. Industries Spa esaltano il gusto e il profumo dei cibi provenienti dai più svariati settori, dal dolciario al beverage, dal nutraceutico al savoury.

L.R. Industries Spa propone un'ampia gamma di aromi dai gusti intensi e unici, frutto delle diverse combinazioni di sapori possibili che danno vita ad aromi sempre nuovi e originali.

Il nostro personale, sempre aggiornato e altamente qualificato, garantisce una produzione di aromi industriali inediti, raffinati e di qualità, e i nostri partner possono sempre contare sull'efficienza dei nostri processi produttivi e sull'immediatezza dei servizi.

ingredienti

ICOM ITALY SRL



Via Giosuè Carducci, 133
20093 Cologno Monzese (MI)
tel 02 31055774
info@icomitaly.it
www.icomitaly.it

ICOM ITALY è una società italiana specializzata nella distribuzione di ingredienti funzionali ed eccipienti destinati ai settori alimentare, nutraceutico e farmaceutico. Fondata nel 2017, l'azienda nasce con l'obiettivo di offrire al mercato soluzioni affidabili, innovative e di alta qualità, rispondendo alle esigenze di un settore in continua evoluzione.

ICOM ITALY propone un portafoglio di ingredienti e soluzioni funzionali accuratamente selezionati, che include eccipienti, capsule, estratti di origine vegetale, collagene e altre materie prime ad alto valore qualitativo. L'attenzione alla qualità delle fonti, alla sicurezza e alla tracciabilità lungo l'intera filiera rappresenta un elemento centrale dell'approccio aziendale, a supporto delle esigenze dei settori nutraceutico, farmaceutico e alimentare. L'azienda si distingue per un servizio orientato al cliente, che unisce competenza tecnica, flessibilità operativa e supporto costante nello sviluppo delle applicazioni, combina un portafoglio di ingredienti di qualità con un servizio flessibile e orientato alle esigenze del cliente. Con una struttura snella e un'organizzazione efficiente, **ICOM ITALY** opera come partner affidabile per le aziende che cercano qualità, innovazione e professionalità, consolidando nel tempo relazioni basate su trasparenza, competenza e visione a lungo termine.

Distribuzione in esclusiva per il mercato italiano:



Azienda certificata
Bioagricert.

ingredienti

SACCO SYSTEM



Via A. Manzoni, 29/A
22071 Cadorago (CO)
tel 031 8866611
info@saccosystem.com
www.saccosystem.com



COMPANY
PROFILES

Sacco System è un gruppo internazionale che da oltre 150 anni produce ingredienti biotecnologici dedicati all'industria alimentare, nutraceutica e farmaceutica ed esporta i suoi prodotti in più di 110 paesi nel mondo. Grazie al know-how dedicato allo sviluppo e alla produzione di batteri lattici, probiotici, postbiotici, next-gen e bioterapeutici, supporta le aziende nella formulazione di prodotti finiti e nella produzione e validazione di ceppi esclusivi.

I nostri punti di forza

- 3 impianti Farmaceutici GMP siti in Italia (Cadorago e Zelo B.P.)
- Pilota / Scaling Up disponibile in sito
- Flessibilità nel volume di produzione (da 600 a 40.000 litri)
- Supporto end to end e customer service dedicato
- Presenza internazionale
- Fornitura di strumentazioni tecniche per i laboratori
- Collaborazioni scientifiche presenti in più paesi
- Storia e tradizione dal 1872

ingredienti

SOLABIA NUTRITION



Via Gaetano Martinolaan, 50
6229 GS Maastricht, The Netherlands
contact@solabia.com
www.solabianutrition.com

Solabia Nutrition, con sede a Maastricht nei Paesi Bassi e parte del gruppo internazionale Solabia, trasforma la scienza in ingredienti nutraceutici innovativi per integratori alimentari di alta qualità. La nostra missione? Aiutare le persone a vivere bene ogni fase della vita, supportare un invecchiamento attivo e sano, sentirsi energiche e vivere al massimo ogni giorno.

Dalla ricerca sul microbioma intestinale alle funzioni cognitive, dal benessere femminile, all'energia e alla vitalità fino alla salute della pelle, sviluppiamo formulazioni naturali, clinicamente validate e supportate da studi rigorosi.

Ogni ingrediente è pensato per offrire efficacia dimostrabile, sicurezza e sostenibilità, aiutando i brand a creare prodotti che fanno davvero la differenza nella vita dei consumatori. Solabia Nutrition non è solo scienza: è innovazione che ispira benessere, vitalità e uno stile di vita attivo su scala globale.

ingredienti

VIVATIS PHARMA
ITALIA SRL

Via Marsala, 34 - Torre A
21013 Gallarate (VA)
tel/fax 0331 782975
info@vivatis.it
www.vivatis.it



COMPANY
PROFILES

Con sede ad Amburgo e una vasta rete che collega Europa e Cina attraverso filiali in Spagna, Italia, Francia, Paesi Bassi e Polonia, Vivatis Pharma si è affermata come partner strategico di eccellenza nel settore delle scienze della vita.

Andando oltre il ruolo di semplice fornitore, l'azienda accompagna i propri partner durante l'intero ciclo di vita del prodotto, offrendo un supporto integrato che spazia dalla ricerca di ingredienti innovativi e consulenza sulla formulazione a strategie di marketing e vendita mirate. Il punto di forza del Gruppo risiede nella sua capacità di combinare un rigoroso know-how scientifico con una spiccata intelligenza commerciale, garantendo soluzioni su misura che coniugano efficienza economica e standard qualitativi elevati.

Grazie a un team globale di oltre 100 professionisti, tra cui una solida presenza italiana di 14 esperti, Vivatis promuove un modello di business basato su trasparenza e flessibilità. Questa crescita costante non è solo un risultato numerico, ma un impegno concreto per ottimizzare la catena di fornitura e la soddisfazione dei clienti, rispondendo prontamente e con una visione internazionale alle sfide di un mercato farmaceutico e nutrizionale in continua evoluzione.

materie prime di origine naturale

ALDL CONSULTING SRLS

ALDL Consulting srls



Via delle Rimembranze, 39
20821 Meda (MB)
tel 3661506072
alessandro.piccolo@aldconsulting.eu
www.aldconsulting.eu

La boutique del benessere

ALDL opera nel mercato italiano come importatore e distributore di materie prime funzionali a marchio e di materie di alta qualità.

Prodotti a marchio: KSM66 Ashwagandha Veg., Ameal Peptide, Apple Active DAPP, Biberon, Champex, Excelery, Hydropeach, Juvecol, PurpleForce, Vasodrive AP.

Prodotti a rilascio modificato: Microactive CoQ10, Microactive Curcumin, Microactive Melatonin, Microactive Resveratrol, Microactive Citrulline, GarlX (aglio nero), SafronX (Zafferano), TurmeX (curcumina), GingEX (zenzero).

Post-biotici: BBR4401, RHT3201, KT11.

Prodotti non a marchio: Serenoa Repens (98%-85%), Coenzima Q10, Ashwagandha.

Prodotti a biodisponibilità aumentata; Vitamine liposomiali, Sali minerali liposomiali.

Altre tecnologie; Liposomi supportati da ginsenosidi GIMPOSOMA.

materie prime di origine naturale

EPO ESTRATTI PIANTE OFFICINALI SRL



ESTRATTI PIANTE OFFICINALI

tel 02895571
epo@eposrl.com
www.eposrl.com

Sede legale e laboratori: Via Stadera, 19 • 20141 Milano

Sede operativa, produzione e magazzini materie prime: Via Norma Parenti, 5

Uffici e spedizioni: Via Friuli, 12-14 • 20090 Fizzonasco di Pieve Emanuele (MI)

DA OLTRE 90 ANNI UN PUNTO

DI RIFERIMENTO PER GLI ESTRATTI VEGETALI

Fondata a Milano nel 1933, EPO Srl è una storica azienda familiare specializzata nella produzione di estratti vegetali di elevata qualità per il settore alimentare (alimenti ed integratori alimentari), veterinario e cosmetico.

Lavoriamo oltre 300 varietà di piante provenienti da tutte le parti del mondo, ma principalmente dall'Italia e dall'Europa, in quanto teniamo a valorizzare la nostra tradizione fitoterapica. L'azienda dispone di impianti produttivi all'avanguardia; i processi produttivi vengono realizzati soltanto con acqua ed etanolo, cioè con solventi di origine naturale, sicuri per la salute dell'uomo e per l'ambiente.

I nostri laboratori garantiscono una continua innovazione di prodotto, un controllo rigoroso di ogni step del processo e la conformità degli estratti EPO alla normativa alimentare. Grande attenzione viene riservata alla corretta identificazione botanica delle matrici vegetali, grazie anche al supporto del DNA barcoding.

Negli ultimi anni EPO ha avviato delle importanti collaborazioni con alcune prestigiose Università italiane, al fine di garantire ancor più la sicurezza e l'efficacia dei propri estratti, oltre a diversi progetti nell'ambito della sostenibilità. Da queste collaborazioni è nata una linea di "Branded extracts", che affianca alla tradizione d'uso rigorosi studi scientifici.

Infine, le certificazioni UNI EN ISO 9001-2015, 21CFR111-GMP, Kosher, Halal, BIOS (biologico) sono un riconoscimento per la qualità e la sicurezza degli estratti EPO ed una garanzia per il cliente.



COMPANY
PROFILES

materie prime di origine naturale

LEHVOSS ITALIA SRL



Viale Italia, 2 • 21040 Origgio (VA)
tel 02 96446411
Alessandro Salvini
alessandro.salvini@lehvoss.it
342 506 1884
www.lehvoss-nutrition.com

La divisione Nutrition di LEHVOSS Italia offre soluzioni innovative grazie all'offerta di materie prime naturali a marchio registrato per l'utilizzo in integratori alimentari, pet foods e functional foods, oltre ad una gamma di ingredienti generici e minerali di qualità.

LEHVOSS Italia fa parte del gruppo LEHVOSS sotto la direzione di Lehmann & Voss & Co. KG di Amburgo.

Per approfondire la nostra offerta e scaricare in autonomia specifiche tecniche, studi scientifici, brochure e molto altro, visita la nostra LEHVOSS Nutrition Health Platform al seguente indirizzo:

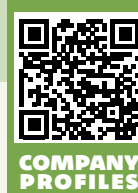
www.lehvoss-nutrition.com/product-folder

materie prime di origine naturale

NUTRATRADER SRL



Via Como, 57/B • 20033 Solaro (MI)
tel 02 83 96 17 59
info@nutratrade.it
www.nutratradesrl.com



COMPANY
PROFILES

Fondata all'inizio del 2015, Nutratrade Srl è diventata rapidamente l'azienda leader nel mercato della distribuzione di materie prime per il settore degli integratori alimentari con uno sguardo anche a sostanze di origine vegetale e animale, sostanze da fermentazione, da idrolisi proteica o di sintesi, probiotici e pre-probiotici.

In pochi anni, grazie all'intenso lavoro delle sedi in Spagna, Polonia e Cina, guidate direttamente dall'headquarter in Italia, ha sviluppato una vasta rete di distribuzione mondiale in grado di vendere le proprie materie prime in tutta Europa e in importanti mercati come Stati Uniti, Canada ed Emirati Arabi.

Questa crescita così veloce non ha mutato la *mission* che da sempre guida e ispira l'azienda, ovvero offrire al cliente un servizio completo, di ottima qualità e con dei prezzi concorrenziali basato su una strategia vincente e mirata allo sviluppo di entrambe le parti.

I prezzi competitivi, l'elevata qualità, il supporto tecnico e il continuo sviluppo interno di materie prime inedite a proprio marchio, corredate anche da approfonditi studi e numerosi test, sono il risultato di un importante lavoro di squadra messo in atto dal team aziendale e dai vari partner di progetto.

Tra questi, Nutratrade può vantare la prestigiosa collaborazione dell'Università degli Studi di Pavia, eccellenza accademica in ambito nutrizionale e nell'analisi delle materie prime.

materie prime di origine naturale

RIAL PHARMA SRL



Via Ruggero Leoncavallo, 12
20031 Cesate (MI)
tel 02 99021392
info@rialpharma.it
www.rialpharma.it

Rial Pharma è un'azienda nutraceutica italiana, fondata da una famiglia che tramanda da generazioni **passione e dedizione**, combinando sapientemente **tradizione e innovazione**.

Ci occupiamo della distribuzione di **materie prime ed estratti vegetali** per la produzione di integratori alimentari, prodotti galenici e sostanze farmacologicamente attive destinati ai settori nutrizionale, farmaceutico, alimentare e cosmetico.

In un mercato sempre più orientato alla qualità, poniamo grande attenzione ai processi di ricerca, approvvigionamento e controllo. Grazie alla certificazione **ISO 9001**, garantiamo **elevati standard qualitativi** lungo tutta la filiera, con l'obiettivo di fornire un servizio eccellente e rispondere alle esigenze dei nostri partner e dei consumatori finali. Siamo anche certificati **ISO 22000**, la quale garantisce la nostra conformità ai più alti standard internazionali di gestione della sicurezza alimentare, dimostrando il nostro impegno concreto verso la qualità e la protezione del consumatore.

I valori fondamentali che guidano la crescita dell'azienda e del nostro team sono **sviluppo sostenibile, eco-compatibilità**, tutela dei lavoratori e miglioramento continuo delle performance aziendali.

Da oltre 25 anni, **Rial Pharma è sinonimo di qualità, affidabilità, esperienza e soluzioni personalizzate**.

materie prime di origine naturale

NIS Natural Ingredients Solution



Sede Legale
Via Messina, 244 • 95127 Catania (CT)
Sede Operativa
Via Mario Rapisardi, 11/13 • 95040 Motta Sant'Anastasia (CT)
tel 095 0933451
info@naturalingredientssolution.com
www.naturalingredientssolution.com

Natural Ingredients Solution (NIS) è il vostro partner specializzato nello sviluppo e nella distribuzione di ingredienti naturali e soluzioni funzionali per il settore nutraceutico.

Uniamo competenza scientifica, attenzione alla qualità e conoscenza del mercato per supportare le aziende nella realizzazione di prodotti efficaci, sicuri e pienamente conformi alle normative vigenti.

Con un catalogo di oltre 600 referenze, affianchiamo i nostri clienti con un supporto tecnico costante, trasformando esigenze applicative complesse in soluzioni concrete, personalizzate e industrialmente scalabili.

La nostra offerta comprende: Estratti botanici standardizzati • Funghi e ingredienti funzionali • Enzimi, minerali e vitamine • Oli essenziali selezionati.

Inoltre, NIS è distributore esclusivo: dei prodotti **Alvinesa** su tutto il territorio italiano • dei prodotti **Bionap** in Sicilia.

Certificazioni: ISO 9001:2015 • BIO



materie prime di origine naturale

SWISSEUTIC SA



Via Dott. G. Polar 48
CH-6932 Lugano
info@swisseutic.com
tel +41 91 924 00 93

Swisseutic, grazie all'esperienza di oltre 25 anni nella produzione e commercializzazione di estratti botanici e prodotti puri di derivazione botanica per l'industria nutraceutica, farmaceutica, cosmetica, alimentare e zootecnica, è il partner d'eccellenza per ogni esigenza in tale ambito.

Swisseutic si prefigge di essere non solo il distributore di riferimento per gli estratti botanici, ma anche il partner di fiducia nella risoluzione di ogni problematica relativa alla qualità o alla disponibilità di questi prodotti attraverso un servizio tailor made sul mercato.

IL NOSTRO IMPEGNO

Da sempre, ci impegniamo a trasformare la filiera produttiva in una solida catena fondata sulla fiducia.

materie prime

LCM TRADING SPA



Via Mazzini, 33
20099 Sesto San Giovanni (MI)
tel 02 2627031
info@lcmtrading.it
www.lcm-group.it

LCM Trading Spa è una realtà italiana che da oltre 40 anni sviluppa solidi rapporti internazionali per la commercializzazione di materie prime di eccellenza destinate ai settori **farmaceutico, nutraceutico, cosmetico, industriale e alimentare**. L'azienda mette a disposizione delle imprese ingredienti selezionati per supportare lo sviluppo di prodotti innovativi e di qualità, contribuendo al miglioramento della salute e del benessere delle persone.

Fondata nel 1982 conta oggi **oltre 60 dipendenti nel mondo** e una rete di **production partner in costante espansione**.

Qualità, compliance e relazioni solide e affidabili rappresentano i principi cardine condivisi da tutte le Divisioni di LCM Trading S.p.A., realtà certificata GMP, titolare di Import Authorization AIFA e conforme agli standard ISO 9001 e FAMI-QS.

La **Divisione Nutraceutica** costituisce un centro di competenza dedicato alla selezione, promozione e distribuzione di materie prime per il settore degli integratori alimentari. Il catalogo, dinamico e in continuo aggiornamento, comprende **estratti botanici, vitamine e sali minerali, enzimi, prebiotici e postbiotici, amminoacidi e derivati proteici**, oltre a un ampio portafoglio di **specialità a marchio**, supportate da studi preclinici e clinici a garanzia di efficacia e sicurezza d'uso.

A partire dal 2026, la Divisione Nutraceutica è inoltre **distributore esclusivo per l'Italia dei prodotti Taiyo**, rafforzando ulteriormente un'offerta ad alto valore scientifico. Il team LCM mette a disposizione dei partner un know-how consolidato e una profonda conoscenza del settore, offrendo supporto nello **sviluppo formulativo**, nella definizione del **razionale scientifico** e nella gestione delle **problematiche tecniche e regolatorie** in un'ottica di collaborazione qualificata e duratura.

materie prime

FREEMEN NUTRA ITALIA

parte di Freeman Nutra Group



Via Vittor Pisani, 10
20124 Milano (MI)
tel 340 3944240
saskari@shanghaifreemen.com
www.freemennutra.com



Shanghai Freeman, parte di Freeman Nutra Group, è una società internazionale fondata nel 1995. L'Azienda fornisce e produce ma-

terie prime, supportando i partner dell'industria Nutraceutica, Alimentare, Mangimistica, Cosmetica e Farmaceutica nello sviluppo delle soluzioni migliori per i loro prodotti. La sede principale di Freeman Nutra Group è situata a Shanghai ma l'Azienda vanta una presenza globale grazie alle sue filiali dislocate in Europa (Italia, Paesi Bassi, Germania, Inghilterra), Stati Uniti (East & West Coast), Australia, Giappone, Korea, Malesia, Nuova Zelanda, Thailandia, India e Cina, con uffici e magazzini.

Shanghai Freeman fornisce soluzioni tecniche, market intelligence, report mensili dettagliati e ingredienti di elevata qualità.

recruitment

JOB ON BEAUTY SRL



COMPANY PROFILES

Sede legale:
Via Don Natale Fedeli, 3 • 20044 Arese (MI)
Sede operativa:
Segreen Business Park
Via San Bovio, 3 / Building K
20054 San Felice, Segrate (MI)
tel 02 30558942 • info@jobonbeauty.com
www.jobonbeauty.com

Job On Beauty è la **recruitment company** specializzata nel mondo **beauty & healthcare**, nata per valorizzare le persone e supportare

la crescita delle aziende che operano nei settori **cosmetica & personal care, nutraceutica & food, farmaceutica & medical device**.

Offriamo soluzioni complete di **ricerca e selezione, formazione e sviluppo, consulenza HR** progettate per valorizzare persone e organizzazioni.

Il nostro team, formato da specialisti appassionati di risorse umane, salute e bellezza, lavora con un **metodo di recruitment** rapido, strutturato e qualificato, garantendo alle aziende professionisti pronti a fare la differenza.

Una **Direzione Scientifica** interna assicura rigore e qualità alle proposte formative.

Abbiamo costruito negli anni una **talent community di oltre 15.000 professionisti lifescience**, un network dinamico e in continua crescita che alimenta ogni giorno la nostra capacità di intercettare i migliori candidati del settore.

Collaboriamo con i principali **player del mercato** e con partner strategici che ci consentono di restare aggiornati, anticipare le tendenze e proporre soluzioni sempre più efficaci alle esigenze delle aziende.

società di servizi
e produzione
conto terzi

FABERFARMA

Divisione di Farmalabor Srl



Via Moscatello z.i.
76012 Canosa di Puglia (BT)
tel 0883 1975117 • info@faberfarma.it
www.faberfarma.it

Faberfarma è la divisione di Farmalabor Srl autorizzata allo **sviluppo**, alla **produzione** e al **confezionamento di integratori alimentari** (ai sensi dell'art. 6 comma 3 del Reg. CE 852/84 e del D.lgs 111/92 s.m.i.).

Offre un servizio completo "**Full Service e Tailor-Made**", dallo sviluppo formulativo alla consegna del prodotto finito, **anche per piccoli lotti di produzione**.

È in grado di produrre e confezionare:

- **stickpack food gel**
- **polveri e granulati, in bustina o barattolo**
- **bustine, anche vegetali e gastroresistenti**
- **capsule**
- **comprese**
- **soft gel**
- **spray orali**
- **liquidi**
- **flaconcini monodose**
- **oli ed emulsioni**

Utilizza materie prime di qualità, gestite da Farmalabor srl nel rispetto delle linee guida **GMP (Good Manufacturing Practices)** e delle norme **UNI EN ISO 9001:2015, UNI EN ISO 14001:2015, UNI ISO 45001:2018 e GMP**.

Inoltre, offre un servizio di produzione e confezionamento di prodotti cosmetici.

società di servizi e produzione conto terzi

IMS SRL



Via Venezia Giulia, 23 • 20157 Milano
tel 02 39002128
info@imsmicron.it
www.imsmicron.it



IMS srl è stata fondata nel 1973 a Milano, lavora come società in out-sourcing ed è specializzata nel settore della micronizzazione da diversi anni. Con un vasto portfolio di clienti, nazionali e internazionali, si posiziona tra le aziende più conosciute del settore. IMS opera rispettando tutte le normative GMP e fornisce un servizio “Custom made”, adattabile alle richieste di tutti i clienti, sia che appartengano al panorama nutraceutico, farmaceutico umano/veterinario, a quello degli eccipienti.

Il processo di micronizzazione, infatti, permette di ottenere polveri con una granulometria molto piccola, anche inferiore ai 5µm, andando a soddisfare necessità tecnologiche o biofarmaceutiche. Le capacità produttive di IMS consentono di lavorare materie prime senza limiti volumetrici. L'azienda offre la possibilità di sviluppo di nuovi prodotti a diverse granulometrie con un servizio dedicato in R&D, la micronizzazione di interi lotti di produzione e anche la possibilità di eseguire analisi granulometriche conto terzi su soli campioni.

IMS è stata autorizzata dal Ministero della Salute Italiana, approvata da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), da FDA (Food and Drug Administration), accreditata da PMDA Giapponese e FDA Coreana ed è in possesso della certificazione HACCP.

L'Azienda è certificata ISO 9001:2015, ISO 14001 e ha ottenuto da Ecovadis la certificazione Bronze Medal per il suo impegno nella sostenibilità ambientale ed aziendale.

società di servizi e produzione conto terzi

LABORATORIO TERAPEUTICO M.R. SRL



Via D. Veneziano, 13
50143 Firenze
tel 055 714724 • fax 055 708371
info@mr1930.it
www.mr1930.it

Azienda fondata nel 1930 con una consolidata esperienza nella produzione farmaceutica

nutraceutica e cosmetica. Offre, tra gli altri i seguenti servizi:

1. Produzione e confezionamento conto terzi
2. Ricerca e sviluppo di nuovi prodotti
3. Assistenza regolatoria
4. Produzioni personalizzate (anche piccoli lotti)

Integratori alimentari e prodotti erboristici

Solidi: compresse, capsule, bustine, liofilizzati, polveri, ecc..

Liquidi: flaconi, monodose, contagocce, ecc..

Cosmetici e dispositivi medici

Creme, pomate, Emulsioni, oli, tonici, liquidi, dentifrici, collutori, prodotti per capelli, shampoo, balsami, bagnoschiuma ecc..

Mangimi complementari e PPAC

Certificazioni: ISO 9001:2015, ISO 22716:2008, ISO 22000:2018 (integratori e mangimi), GMP INTEGRATORI.

società di servizi e produzione conto terzi

LABORATORI PLANTS SRL



Zona Industriale, Dir. Viaria C
98042 - Giammoro,
Pace del Mela (ME)
tel 0909387033
fax 0909387237
info@laboratoriplants.it
www.laboratoriplants.com



COMPANY
PROFILES

Azienda farmaceutica fondata nel 1989 che si occupa della formulazione e della produzione per conto terzi di:

- integratori alimentari: solidi, liquidi, polveri;
- dermocosmetici: gel, creme, detergenti.
- dispositivi medici: classe I, IIa, IIb, III.

Diverse sono le linee di confezionamento primario: blister per compresse e capsule, pilloliere, bustine, flaconi, flaconcini monodose con o senza tappo dosatore, contagocce.

La Laboratori Plants offre ai propri clienti un servizio full service:

- **Ricerca e Sviluppo:** formulazione e progettazione di prodotti innovativi, brevettati, affidabili e modifiche a prodotti esistenti per una resa sempre più efficace. Ricerca di materie prime supportate da studi clinici/scientifici.
- **Controllo qualità:** laboratorio per il controllo delle materie prime in entrata e dei prodotti finiti. Laboratorio esterno accreditato per le analisi chimico-fisiche e microbiologiche.
- **Produzione:** realizzazione di piccoli o grandi lotti a seconda delle esigenze aziendali.
- **Assistenza regolatoria:** gestione delle pratiche ministeriali, sviluppo e controllo etichetta secondo normativa vigente, fascicoli tecnici, realizzazione dossier, creazione PIF cosmetici.
- **Assistenza vendita:** logistica avanzata, completa tracciabilità.
- **Certificazioni:** ISO 9001, GMP, ISO 22000 FSSC, ISO 13485.

società di servizi e produzione conto terzi

NEXUS LABORATORI SRL



Fiala Aldebaran, 11 A
95126 Catania
Telefono Nexus: +39 095 0920503
info@nexuslabs.eu
www.nexuslabs.eu



Telefono Amuni: +39 095 0920377
info@amunibotanicalextracts.it
www.amunibotanicalextracts.com

Nexus Laboratori è un'azienda che sviluppa e commercializza prodotti parafarmaceutici per conto terzi con un focus particolare sugli integratori alimentari, fornendo servizi di alta qualità e soluzioni personalizzate: dallo scouting di materie prime a formulazioni di prodotti già pronti o customizzati ad hoc per ciascun cliente, fino al packaging e allo studio della comunicazione, per offrire soluzioni chiavi in mano per il successo di nuovi prodotti. Il suo team, tutto al femminile, mette al servizio delle aziende del settore esperienza, ricerca e innovazione al fine di soddisfare ogni tipo di esigenza.

Nell'ambito dello scouting di materie prime, Nexus laboratori, che ha sede in Sicilia, ha deciso di investire nella ricchezza e nella biodiversità della propria terra creando Amuni®, una linea di estratti botanici siciliani composti da materie prime "premium": melanzana Perlina®, Carota Novella di Ispica, capperi di Pantelleria, limone dell'Etna, solo per citarne alcuni; ingredienti semplici, ma di altissima qualità le cui proprietà benefiche sono di provata efficacia e supportate da studi scientifici. Nexus Laboratori con la sua linea di estratti botanici si pone in un mercato globale sempre più attento alla sostenibilità, ma con un approccio rivoluzionario che combina rispetto per le tradizioni e l'ambiente e le più moderne conoscenze scientifiche e tecnologiche come l'estrazione ad ultrasuoni il cui impiego mantiene intatte le preziose proprietà delle materie prime.

L'offerta di Nexus laboratori comprende inoltre la formulazione di prodotti nelle diverse forme galeniche tradizionali, sia liquide che in polvere, ed anche in forme innovative.

Attenti alla tracciabilità, alla biosostenibilità e alla salute.

Nexus Laboratori, una realtà che parte dalla tradizione, ma con uno sguardo verso il futuro per il benessere di tutta la famiglia e la soddisfazione dei nostri clienti.

società di servizi e produzione conto terzi

PHARMAXIMA SRL



Via Volta, 2/A
20090 Trezzano sul Naviglio (MI)
tel 02 98994042
info@pharmaxima.it
www.pharmaxima.it

PHARMAXIMA è un'azienda altamente innovativa che si occupa di sviluppare, formulare e produrre per conto terzi integratori alimentari, alimenti a fini medici speciali (AFMS) e dispositivi medici, offrendo ai propri clienti servizi regolatori, di ricerca e sviluppo, nonché attività di controllo qualità anche attraverso analisi microbiologiche e chimiche. Pharmaxima dispone inoltre di una vasta gamma di prodotti "Ready to Market" disponibili secondo i seguenti modelli di business:

1. CDMO

Pharmaxima è dotata delle più moderne tecnologie produttive ed è in grado di produrre per conto terzi prodotti in forma solida e liquida.

Nel suo stabilimento di recente costruzione ed in linea con i più avanzati standard produttivi, Pharmaxima industrializza formulazioni in polvere sotto forma di bustine, stick pack o barattoli di differenti dimensioni e formulazioni liquide in flaconi multidose (come sciroppi, gocce e spray), in flaconi monodose (come fialoidi) e stick pack liquidi. Infine, l'azienda mostra una notevole esperienza anche nella produzione di dispositivi medici sterili per uso oculare (colliri).

2. LICENSING

Pharmaxima propone prodotti finiti sia come integratori alimentari che Dispositivi medici e AFMS a disposizione della rete commerciale del cliente.

Pharmaxima è inoltre certificata

ISO 9001; ISO 13485; ISO 14001; FSSC 22000; GMP; KOSHER; HALAL; certificazione biologica.

società di servizi e produzione conto terzi

TRUFFINI & REGGÈ FARMACEUTICI SRL



Via Privata Oslavia, 18
20134 Milano
tel 02 26412402 • fax 02 2158657
truffini@truffini.it
www.truffini.it

Truffini & Reggè, fondata nel 1917, è specializzata nello sviluppo e fabbricazione di Integratori Alimentari, Alimenti a Fini Medici Speciali, Dispositivi Medici e Presidi Medico-Chirurgici.

Truffini & Reggè ha sviluppato negli anni speciali processi e tecnologie all'avanguardia (con brevetti in proprietà esclusiva), creando una rete di relazioni con organizzazioni del mondo scientifico e con centri di ricerca applicata.

Il sistema integrato TTS (Truffini & Reggè Tailored System) ha permesso a Truffini & Reggè di creare una pipeline di Integratori Alimentari e Dispositivi Medici "Ready to Market" orientati ai bisogni del mercato sviluppando internamente dossier e Technical files, contribuendo così al successo delle aziende partner.

L'Azienda si è certificata secondo ISO 9001, ISO 13485 e ISO 22000 ed ha ottenuto il certificato di ispezione per la conformità alle GMP (Good Manufacturing Practice = Procedure di buona fabbricazione), secondo gli standard FDA (Food and Drug Administration - USA), applicate al settore degli integratori alimentari.



in-Vitality

25-26 Nov

2026

**ALLIANZ MICO
MILANO**

Presented by:



**KSM-66
Ashwagandha®**

WORLD'S BEST ASHWAGANDHA

360°

**NETWORKING
NIGHT & DAY**

Driving the future of functional ingredients



www.in-vitality.it

Diamo **spazio** al tuo **business**



Ampia selezione di
prodotti nutrizionali
e **farmaceutici**



Brands esclusivi con
studi clinici



Progettazione di
proposte innovative



Supporto formulativo
e regolatorio

Insieme
creiamo il futuro
della medicina personalizzata.



Fagron Italia S.r.l.
Via G. Lazzari, 4-6
40057 Granarolo dell'Emilia (BO)
T +39 051 53 57 90 www.fagron.it

 **Fagron**
personalizing
medicine

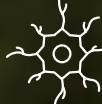
Doppia azione per un sollievo duraturo



Supporto per l'**equilibrio
infiammatorio e ossidativo**



Benessere generale



Comfort per **nervi e corpo**



**Doppia modulazione
dei pathway infiammatori**



WELLPEA® combina **PEA** ed estratto di ***Acmella oleracea*** in una **formula** studiata per **favorire il comfort quotidiano**. Agisce aiutando a **modulare i processi infiammatori e nocicettivi**. Grazie alla sua **azione mirata**, contribuisce ad un **sollievo più rapido e duraturo**, promuovendo la **salute dei nervi** e il **benessere generale**.



- **Brevettata**
- **Validata** clinicamente
- **Dispersibilità in acqua** migliorata

 **GIELLEPI**
INGREDIENTS POWERED BY SCIENCE

Creiamo valore per i brand dei nostri clienti offrendo
soluzioni clinicamente validate per promuovere salute e benessere.

