

L'INTEGRATORE NUTRIZIONALE

LUG-AGO
4 2023



Probiotici e prebiotici

CEO
EDITORE



CUBO[®]
CURCUMIN PHYTOSOME[®] + BOSWELLIA PHYTOSOME[®]

KEY HELP TO SOLVE ABDOMINAL BLOATING AND ENJOY A BETTER LIFE

INTRODUCING THE RIGHT COMBINATION FOR GUT HEALTH

The highly evolved and complex microbiota plays a crucial role in overall health: some go as far as calling the gut a "second brain". Its optimal functionality relies on delicate balances threatened by stress, poor diet, illnesses and more. That's why solving common issues like abdominal bloating can be so tricky. Indena's insight was to develop a combined strategy compounding the benefits of two ingredients supported by solid scientific evidence: both in Phytosome[®] formulation and processed with strong commitment to sustainability, curcumin and boswellia join forces to control oxidation, bacterial balance and muscle cramps, for optimal gut health and better quality of life. Meet CUBO[®].

100 YEARS OF BOTANICAL EXCELLENCE

indena.com

in ●●

discover more about CUBO[®]



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.



THE FIRST **HYALURONIC ACID** OF VEGETABLE EXTRACTION



100%
NATURALE



PCT
PATENTED



MOLTEPLICI
FORME DI
DOSAGGIO



EFFICACIA
PROVATA



- L'unico ialuronico origine 100% vegetale
- Da estrazione (non da fermentazione)
- PCT Patented origin and production
- Molteplici forme di dosaggio possibili
- Efficacia provata da numerosi studi clinici



GREENIURONIC® **EFFECT COMPARED** TO OTHER PRODUCTS

CELL LINE	ABSORPTION	CELL VIABILITY	ROS PRODUCTION
CaCo2 (intestinal cell)	+78%	+88%	-23%
T/C-28a2 (chondrocytes)	+57%	+72%	-15%
HFLS (Synoviocytes)	+55%	+75%	-18%



IL TUO
PUNTO DI RIFERIMENTO
PER LE
MATERIE PRIME?



Nutratrade

YOUR TRUST IS OUR SUCCESS®



www.nutratradesrl.com

9 editoriale

Verso una "nutriviigilanza" europea sugli integratori alimentari: il Manifesto di Erice • **T. Mennini**

10 articoli

Akkermansia muciniphila • *La rivoluzione nel controllo glicemico e ponderale*
M. Salamone, V. Di Nardo, F. Busa **10**

Probiotici e autismo • *Una rassegna sistematica degli studi clinici*
L. Drago **18**

Il benessere della donna dipende da un microbiota sano
Aggiornamento sul meccanismo d'azione di una composizione probiotica multiceppo contro gli agenti patogeni urogenitali e la sua efficacia clinica nelle donne
P. Malfa, D.F. Squarzanti, S. Castegnaro **22**

30 aggiornamenti

Letteratura scientifica **30**

Gli abissi del microbiota, esplorazione, mappatura e caratterizzazione • *La conoscenza come una risorsa per la gestione dello stato di salute* • **A. Baldi**

Health claim **38**

Probiotici: una never ending story • *La recente posizione del Regno Unito*
B. Bonini

Pubblicità al vaglio **43**

Istituto dell'Autodisciplina Pubblicitaria (IAP)
Pronuncia n. 16/2023

47 speciale

FOOD SUPPLEMENTS FORUM 2023

FOOD SUPPLEMENTS E NOVEL FOOD
Novità regolatorie e temi emergenti

58 aziende

Ingredienti e prodotti **58**

ExceptionHYAL® Relief
ROELMI HPC **58**

BetaVia™
KEMIN HUMAN NUTRITION AND HEALTH **62**

HOWARU® GI COMPLETE
GIELLEPI **68**

AstraGin®
AMITA HEALTH CARE • NULIV SCIENCE **72**

PRO-Digest Bowel Support
LALLEMAND HEALTH SOLUTIONS FRIESLANDCAMPINA INGREDIENTS **74**

Astaxantina AstaReal
C.F.M. CO. FARMACEUTICA MILANESE **79**

86 notizie

Associazioni **86**

Ufficio Stampa Integratori & Salute •
Unione Italiana Food

Mercato **90**

Italia, Paese più anziano d'Europa

In memoriam **94**

Bruno Scarpa

I-XI
INflash

Elena Azzini

Centro di Ricerca Alimenti e Nutrizione - CREA

Ezio Bombardelli

Presidente Plantex - Milano

Marialaura Bonaccio

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

Maria Daglia

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

Luisa Diomedea

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

Marisa Meloni

Direttore Scientifico VitroScreen - Milano

Paolo Morazzoni

Scientific Advisor - Bonollo Divisione Nutraceutica - Mestrino (PD)

Ettore Novellino

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

Enrica Riva

Professoressa di Pediatria, Università degli Studi di Milano
Presidente della Società Italiana di Nutrizione Pediatrica

Cesare Sirtori

Direttore Centro Dislipidemie, AO Niguarda Ca' Granda,
Professore Ordinario di Farmacologia Clinica,
Università degli Studi di Milano, Presidente Onorario SINU

Rita Stefani

Scientific and Regulatory Advisor - Fine foods NTM-Bergamo

Francesco Visioli

Dipartimento di Medicina Molecolare Università di Padova

Direttore responsabile

Francesco Redaelli • fr@ceceditore.com

Direttore scientifico editoriale

Tiziana Mennini • tm@ceceditore.com

Redazione

Anna Iannitelli • ai@ceceditore.com

Marketing assistant

Matteo Olgiati • mo@ceceditore.com

Progetto grafico e impaginazione

Serena Dori • sd@ceceditore.com

Giulia Gilardi • gg@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)	€ 40.00
Italia biennale (digitale)	€ 70.00

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 ed erboristica

We deliver Technology & Results

Truffini & Reggè è il tuo partner strategico
per integratori alimentari e dispositivi medici

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.



TTQS
Truffini Total Quality System

Tutti i nostri processi sono guidati dai principi della Qualità Totale. Il nostro Sistema di Qualità segue gli standard della prassi di riferimento UNI "Requisiti per buone pratiche di fabbricazione nella produzione di integratori alimentari" ed è certificato da Certiquality per la conformità alle norme ISO9001, ISO13485 e ISO22000 ed è ispezionato annualmente per la conformità alle GMP FDA per gli Integratori Alimentari (CFR 21, Vol. 2 part 111, 30/04/2018).



GRAAL RESEARCH
Prodotti su misura e "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
CQY
CERTIQUALITY
UNI EN ISO 9001:2015

SISTEMA DI GESTIONE
QUALITÀ CERTIFICATO
CQY
CERTIQUALITY
UNI CEI EN ISO 13485:2016

SISTEMA DI GESTIONE PER
LA SICUREZZA ALIMENTARE
CQY
CERTIQUALITY
UNI EN ISO 22000:2018

AZIENDA ISPEZIONATA DA
CERTIQUALITY SECONDO
GMP
CODE OF FEDERAL
REGULATION, TITLE 21,
VOLUME 2, PART 111

**ACEF**

www.acef.it 45

C.F.M. CO. FARMACEUTICA MILANESE

www.cofamisp.com 85

FABERFARMA divisione FARMALABOR

www.faberfarma.it 29

FAGRON

www.fagron.it III Cop

FARAVELLI

www.faravelli.it 37

GIELLEPI

www.giellepi.it IV Cop

GNOSIS LESAFFRE

www.gnosisbylesaffre.com 46

INDENA

www.indena.com II Cop

KEMIN

www.kemin.com 67

MAKING PHARMACEUTICAL

www.makingpharma.it 77

NATING ITALIA

www.natingitalia.it Inserto, 8

NUTRACEUTICA

www.nutraceutica.it 41

NUTRATRADE

www.nutratradesrl.com 2, Divisorio, Fascetta

PFANNENSCHMIDT

www.pfannenschmidt.de 89

RIAL PHARMA

www.rialpharma.it 42

TRUFFINI & REGGÈ FARMACEUTICI

www.truffini.it 5

VARIATI

www.variati.it 7

VIVATIS PHARMA ITALIA

www.vivatis.it 1, 93

Naticol®

dalla pelle del **pesce**
un **prodotto naturale**
ed **efficace**

Peptidi di collagene da pesce clinicamente testati, con biodisponibilità superiore e con grande attenzione alla eco-sostenibilità.

Naticol® garantisce **neutralità organolettica** ed **elevata capacità di dispersione e solubilizzazione**.



- **Capsule, compresse, polveri, liquidi**
- **Elevata purezza del profilo proteico** (>99.8% sul peso secco)
- **Disponibile in polvere fine o granulato**
- **Disponibile a basso p.m.** (2 KDa) **e medio p.m.** (4 KDa)



naticol®
CySkin®

New product

Complesso bioattivo innovativo di Naticol e L-cistina, testato per: pelle, capelli e unghie



Weishardt

New Brand Distributed

variati.it

NatIng

MASTERS OF NATURE

Dall'approvvigionamento degli **ingredienti**, allo **sviluppo del prodotto**, ai processi e alle **tecnologie** impiegate, produciamo:

ESTRATTI DI QUALITA' CERTIFICATA

ISO 9001, ISO 14001, ISO 22000, ISO 45001, GMP, KOSHER, VEGAN, BIO, IFS, GFSI, ORGANIC.

- **ESTRATTI VEGETALI SUGAR FREE**
- **ESTRATTI CONVENZIONALI E BIOLOGICI, ANCHE SU RICHIESTA**
- **ESTRATTI FLUIDI, GLICERICI E MOLLI**
- **ESTRATTI CON STUDI CLINICI**
- **ESTRATTI CON STUDI PRECLINICI**

Il processo di produzione DEFS® oltre a **non alterare le caratteristiche fitochimiche** del complesso vegetale prevede soltanto l'impiego di acqua e/o etanolo.

NatIng
MASTERS OF NATURE



Tiziana Mennini

Direttore scientifico • tm@ceceditore.com

Verso una “nutriviigilanza” europea sugli integratori alimentari: il Manifesto di Erice

La sicurezza degli integratori alimentari è una priorità per tutelare la salute dei cittadini. Nel corso degli anni, sono stati segnalati numerosi eventi avversi correlati all'assunzione di integratori alimentari, che possono derivare da tossicità intrinseche di alcuni componenti, problemi di qualità del prodotto, come contaminazioni o adulterazioni, e interazioni tra diversi integratori o tra integratori e farmaci. Il "Manifesto di Erice 2022" è stato pubblicato a maggio 2023 come editoriale sulla rivista *Drug Safety* da esperti che hanno partecipato al workshop internazionale "Food supplements vigilance systems in a public health perspective: the European context," tenutosi nell'ottobre 2022 presso l'International School of Pharmacology "Giampaolo Velo" a Erice. Il documento pone l'accento sulla necessità di migliorare la sicurezza degli integratori alimentari promuovendo la creazione di un sistema di monitoraggio europeo comune, e sensibilizzare i cittadini e gli operatori sanitari sui potenziali rischi associati al consumo di tali prodotti, incoraggiando la segnalazione di eventi avversi. Il mercato degli integratori alimentari è in costante espansione in Europa, con un uso sempre più diffuso tra la popolazione. In Europa, gli integratori alimentari sono soggetti al Regolamento Generale sulla Legislazione Alimentare (General Food Regulation, regolamento CE n. 178/2002), ma si riscontra una mancanza di armonizzazione della legislazione tra i diversi Paesi dell'Unione Europea (UE). Poiché si tratta di alimenti, deve essere escluso anche il minimo rischio attraverso una valutazione approfondita, anche perché il principio del rapporto rischi-benefici tipico dei farmaci non può essere applicato agli alimenti. Non esistono standard europei comuni che definiscano gli obblighi delle autorità regolatorie e dei produttori in materia di sicurezza, prima e dopo la commercializzazione di questi prodotti. Queste criticità sono state analizzate nel 2021 dal Comitato Economico e Sociale Europeo (European Economic and Social Committee), a oggi senza alcun seguito da parte della Commissione Europea. Nonostante la mancanza di armonizzazione, tutti gli integratori alimentari sono attualmente disponibili in Europa per effetto della libera circolazione e promozione su Internet. I sistemi per la segnalazione spontanea di reazioni avverse da integratori alimentari sono gli unici strumenti disponibili per richiamare l'attenzione sui rischi associati a questi prodotti una volta che siano commercializzati e utilizzati da un grande numero di consumatori. In Italia, dal 2002, è attivo il sistema di fitovigilanza, dedicato alla raccolta di segnalazioni di sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale, diverso dalla Rete nazionale di farmacovigilanza che si occupa delle segnalazioni relative a farmaci e vaccini. L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) coordina le attività di fitovigilanza, e dal 2018, le segnalazioni possono essere inviate online tramite la piattaforma VigiErbe (www.vigierbe.it), sviluppata dall'Università di Verona. Secondo il "Manifesto di Erice", in una prospettiva di ricerca, lo stato normativo degli integratori alimentari, così come la mancanza di un percorso chiaro per la segnalazione delle sospette reazioni avverse in alcuni Paesi europei, rendono ancora più difficile la rilevazione tempestiva di eventuali segnali di sicurezza da parte delle autorità regolatorie e dei ricercatori. Studi recenti hanno sottolineato il valore aggiunto e la necessità di accedere a database multipli (compresi quelli di segnalazione spontanea che raccolgono le reazioni avverse a farmaci), come approccio complementare per affrontare compiutamente la questione della sicurezza di questi prodotti.

Il Manifesto di Erice sottolinea la necessità di implementare un sistema sovranazionale di “Nutriviigilanza” gestito dalle istituzioni pubbliche europee, dedicato e centralizzato per aumentare il numero delle segnalazioni, condividere informazioni tra i diversi Paesi membri, e promuovere una migliore sinergia con le autorità regolatorie. Questo consentirebbe di armonizzare la raccolta dei dati e individuare rapidamente possibili segnali di rischio, con conseguenze positive sulla sicurezza dei consumatori. È infatti fondamentale aumentare la consapevolezza degli operatori sanitari e dei consumatori riguardo ai potenziali rischi associati agli integratori alimentari, nell'ottica della salute pubblica.

Il "Manifesto di Erice 2022" rappresenta un importante passo avanti verso una migliore tutela della salute pubblica e una maggiore sicurezza nell'uso degli integratori alimentari nell'Unione Europea. Promuovere la realizzazione di programmi educativi e di comunicazione efficaci, personalizzati e indipendenti, che coinvolgano il mondo accademico, le società scientifiche, gli enti regolatori e i consumatori contribuirà a garantire finalmente un uso più sicuro degli integratori alimentari in Europa.

AUTORI

M. Salamone

V. Di Nardo

F. Busa

Metagenics Italia, Treviso

✉ maurizio.salamone@metagenics.com

Akkermansia muciniphila

La rivoluzione nel controllo glicemico e ponderale

ABSTRACT

Akkermansia muciniphila

The revolution for glycemic control and weight management

It's well known that the gut microbiota contributes to the regulation of glycemic and lipidic metabolism, and to weight management. Since its discovery and characterization, many studies had demonstrated the association between low levels of Akkermansia muciniphila in the gut and the development of obesity, type 2 diabetes, NAFLD and inflammatory bowel diseases. The supplementation of pasteurized Akkermansia muciniphila was able to improve many metabolic parameters both in animals and humans. In this review we shortly retrace the discovery, the role of the signal molecules and the benefit of pasteurized Akkermansia muciniphila supplementation.

RIASSUNTO

È noto da tempo che il microbioma esercita un contributo fondamentale nella regolazione del metabolismo glucidico e lipidico e nel controllo del peso. Sin dalla sua scoperta e caratterizzazione, numerosi studi hanno dimostrato che una riduzione o assenza di *Akkermansia muciniphila* nel microbiota intestinale è associata all'insorgenza di obesità, diabete di tipo 2, NAFLD e malattie infiammatorie intestinali, e che la sua supplementazione, in particolare nella forma pastorizzata, è in grado di migliorare numerosi parametri metabolici sia nei modelli animali che nell'uomo. In questa review ripercorriamo brevemente la storia della scoperta del ruolo di *A. muciniphila* nel microbiota umano, le molecole di segnale con cui esercita le sue azioni e i benefici associati alla supplementazione della sua forma pastorizzata.

PAROLE CHIAVE

Akkermansia muciniphila

Resistenza all'insulina

Sindrome metabolica

Amuc_1100

Proteina P9

Introduzione

Le ricerche degli ultimi vent'anni hanno rivelato che il microbioma, mediante suoi metaboliti e componenti strutturali, contribuisce in modo determinante alla salute metabolica dell'ospite e che alterazioni di queste funzioni regolatorie sono associate a problematiche metaboliche comuni, come il diabete di tipo 2, l'obesità, la steatosi epatica non alcolica (NAFLD), e le patologie cardiovascolari. Il microbioma contribuisce alla regolazione del metabolismo dell'ospite intervenendo su omeostasi immunitaria, secrezione di ormoni intestinali, modulazione del metabolismo energetico, mediante la produzione di metaboliti e/o componenti strutturali funzionali e promuovendo la corretta eubiosi intestinale (1).

La scoperta nel 2004 di *Akkermansia muciniphila* come unico, allora conosciuto, rappresentante del phylum Verrucomicrobia, ha aperto la strada alla ricerca scientifica per comprendere sempre più a fondo il ruolo ecologico di questo batterio nel microbioma intestinale, ed eventuali correlazioni con lo sviluppo di patologie. Sono del 2011 i primi studi che hanno correlato la presenza di *A. muciniphila* alla salute metabolica, dapprima nel modello animale e poi anche nell'uomo. La carenza di *Akkermansia* è associata all'insorgenza di diverse alterazioni del metabolismo come insulino-resistenza, obesità e diabete di tipo 2, e malattie infiammatorie, come quelle intestinali (malattia di Crohn e rettocolite ulcerosa).

Ancora in corso di studio la correlazione tra la riduzione dei livelli di *Akkermansia* e l'insorgenza di NAFLD e ipertensione. Infine, è stato dimostrato che i pazienti oncologici con adeguati livelli di *Akkermansia* rispondono meglio all'immunoterapia (2).

Eleganti studi nel modello animale hanno permesso di identificare le molecole di segnale con cui *A. muciniphila* interagisce con l'ospite, e di scoprire l'importante ruolo della pastorizzazione per rendere più accessibili queste molecole. Nel 2019, il primo studio condotto nell'uomo ha portato chiare evidenze scientifiche sull'attività della supplementazione di *Akkermansia muciniphila* pastorizzato nell'uomo (2,3).

Akkermansia muciniphila: caratteristiche e funzioni nell'ecosistema intestinale

Akkermansia muciniphila è un batterio Gram-negativo, anaerobio e non sporigeno. Il ceppo rilevato in intestino, con cui sono stati effettuati i principali studi nel modello animale e nell'uomo, è stato definito Muc^T (ATCC BAA-835) (4). *A. muciniphila* colonizza sin da subito l'intestino del neonato; si riscontra infatti nel latte materno, dove si nutre degli oligosaccaridi (Human Milk Oligosaccharides, HMO) prodotti dalla madre per fini prebiotici (5). *Akkermansia muciniphila* cresce poi in abbondanza fino a costituire l'1-3% del microbiota batterico nell'adulto (6). Tende a ridursi nell'anziano fragile, contribuendo all'alterazione della permeabilità intestinale e all'insorgenza di infiammazione cronica sistemica (*inflammaging*); al contrario, nell'anziano sano e in particolare nei centenari e semi-supercentenari, i livelli di *Akkermansia* si mantengono normali e contribuiscono a un invecchiamento in salute (7). *A. muciniphila* si nutre delle mucine del muco intestinale, da cui ricava energia e che utilizza come fonti di carbonio e azoto; nello stesso tempo, attraverso le sue molecole di segnale, contribuisce al perpetuo rinnovamento dello strato di muco stesso, indispensabile per mantenere in buono stato la salute della barriera intestinale (4).

Gli studi di correlazione e di intervento nel modello animale

Almeno 18 studi di correlazione hanno dimostrato la riduzione dei livelli di *Akkermansia* nei modelli animali di obesità, diabete e aterosclerosi. È stato anche scoperto che è sufficiente una settimana di dieta ad alto contenuto di grassi per determinare una significativa riduzione dei livelli di *Akkermansia* nel microbiota intestinale del topo (3). Possiamo riportare, inoltre, almeno 24 studi di intervento che hanno dimostrato come la supplementazione di *Akkermansia*, vivo o pastorizzato, abbia portato complessivamente a una riduzione del peso corporeo, al miglioramento di parametri metabolici relativi al metabolismo glucidico e lipidico, e al ripristino della corretta

permeabilità intestinale (3). Il gruppo di Everard è stato il primo a studiare la somministrazione di *A. muciniphila* viva in modello murino di topi sottoposti a dieta *high-fat*, osservando il miglioramento di numerosi parametri, tra cui la riduzione del peso, l'insulino-resistenza, l'iperglicemia a digiuno, e l'aumento dell'espressione genica di geni coinvolti nella regolazione della differenziazione degli adipociti e dell'ossidazione lipidica. Si è inoltre osservata una riduzione dell'endotossiemia metabolica, e un aumento della sintesi di endocannabinoidi e peptidi intestinali. Lo studio di Everard ha confrontato la supplementazione di *A. muciniphila* viva vs *Akkermansia* uccisa dal calore (120 °C per 30 minuti): dallo studio è emerso che la forma viva era necessaria affinché il batterio potesse esplicare la sua azione (8). Lo studio del gruppo di Plovier nel 2017 ha fatto un passo avanti nelle ricerche sulla supplementazione di *Akkermansia*, ed è stato una pietra miliare per i successivi studi. I ricercatori hanno scoperto che la pastorizzazione (trattamento termico a 70 °C per 30 minuti) migliora l'attività di *A. muciniphila*, potenziando la sua azione nella riduzione della massa grassa, nel miglioramento della resistenza all'insulina, del profilo glucidico e lipidico, e nel potenziamento delle funzioni di barriera intestinale. Inoltre, hanno identificato in Amuc_1100 la principale proteina responsabile del meccanismo d'azione di *Akkermansia* (9). Il gruppo di Yoon nel 2021 ha identificato la proteina P9 come seconda molecola di segnale di *Akkermansia*: questa proteina è in grado di potenziare la secrezione di GLP-1/GLP-2 e di indurre la termogenesi nel tessuto adiposo bruno del topo (10). Infine, il gruppo di Bae ha portato alla scoperta dell'attività immunologica di una particolare fosfatidiletanolamina ramificata di membrana (11).

Meccanismi d'azione delle molecole di segnale di *Akkermansia muciniphila* pastorizzato

T2 Amuc_1100

Amuc_1100 è una proteina componente fondamentale dei pili di *A. muciniphila*; è resistente alla pastorizzazione: non solo non viene denaturata, ma il trattamento termico

a cui è sottoposto il batterio rende Amuc_1100 più accessibile per l'interazione con il suo recettore specifico presente sulle cellule intestinali, il TLR2 (9).

L'interazione con i recettori TLR2 promuove la produzione di muco intestinale e la sintesi di claudina 3 e occludina (proteine delle giunzioni serrate intestinali), e regola la liberazione di peptidi antibatterici. Questi effetti contribuiscono a sostenere le normali funzioni della barriera intestinale, con importante riduzione della traslocazione di LPS e della conseguente endotossiemia metabolica, con effetto indiretto sul controllo del metabolismo glucidico e dell'infiammazione sistemica (9). È stato inoltre osservato che Amuc_1100 favorisce la secrezione, da parte degli enterociti, di metaboliti lipidici derivati dagli endocannabinoidi con azione di stimolo della β -ossidazione e del consumo energetico totale (3).

Recenti studi in vitro hanno dimostrato che Amuc_1100 esercita effetti modulatori anche sul metabolismo del triptofano e della serotonina e, nel modello in vivo di topo sottoposto a stress cronico, è in grado di ridurre i comportamenti depressivi (6).

Proteina P9

La proteina P9 è una proteina secreta da *A. muciniphila*. Un elegante studio nel modello murino ha recentemente identificato questa nuova proteina come agonista sinergico di Amuc_1100. La proteina P9 interagisce con uno specifico recettore delle cellule L (cellule enteroendocrine intestinali), il recettore ICAM2, che regola il rilascio delle incretine del sistema GLP-1/GLP-2 (10).

GLP-1 supporta il metabolismo del glucosio favorendo la secrezione di insulina da parte delle β cellule pancreatiche, ha un'azione trofica sulle stesse cellule β , rallenta lo svuotamento gastrico e il rilascio di glucagone, riduce l'intake di cibo e contribuisce a regolare il peso corporeo. Agisce anche a livello del metabolismo lipidico dove contribuisce a ridurre la secrezione postprandiale di chilomicroni, di acidi grassi liberi e di lipoproteine ricche in trigliceridi. A livello dei macrofagi, GLP-1 stimola la polarizzazione verso il fenotipo M2 e riduce la secrezione di citochine pro infiammatorie agendo direttamente sull'inibizione di NF- κ B. Il sistema GLP-1/GLP-2 è inoltre fondamentale per il corretto funzionamento della barriera

intestinale, grazie all'azione trofica sulla mucosa intestinale che ne promuove l'integrità, riduce la permeabilità e supporta la produzione di muco (12).

Fosfatidiletanolamina ramificata (a15:0-i15:0 PE)

Akkermansia presenta nella membrana cellulare una particolare forma di fosfatidiletanolamina ramificata e metilata, definita tecnicamente a15:0-i15:0 PE e piuttosto rara nel mondo microbico, che costituisce circa il 50% dei fosfolipidi totali di membrana del batterio. In diversi studi in vitro è emerso che questa fosfatidiletanolamina, mediante stimolazioni ripetute a basso livello, contribuisce a resettare la risposta immunitaria alzando la soglia di attivazione così che segnali deboli vengono ignorati, mentre segnali più forti vengono modulati, contribuendo alla regolazione dell'omeostasi immunitaria. La scoperta di questa molecola è piuttosto recente e ancora non è noto come e quanto contribuisca all'azione immunitaria di *A. muciniphila* (11).

Le molecole di segnale di *A. muciniphila* ad oggi identificate permettono di delineare in modo chiaro ed esauritivo i meccanismi d'azione con cui questo microorganismo

contribuisce al controllo del metabolismo glucidico e del peso. In primo luogo, l'effetto di modulazione della barriera intestinale: il mantenimento della corretta permeabilità intestinale con riduzione della traslocazione dell'LPS permette di ridurre l'endotossemia metabolica e i suoi effetti sulla resistenza insulinica e sull'infiammazione sistemica.

La secrezione delle incretine GLP-1/GLP-2 contribuisce a regolare la risposta insulinica e il senso di sazietà, e rinforza l'azione sulla barriera intestinale. Infine, l'azione diretta sul sistema immunitario contribuisce a ridurre l'infiammazione sistemica (Figura 1).

Gli studi di correlazione e di intervento nell'uomo

Possiamo riportare almeno 27 studi di correlazione che hanno confermato la riduzione dei livelli di *Akkermansia* nell'uomo in situazioni di sovrappeso/obesità, diabete di tipo 2, NAFLD, in donne in gravidanza con eccesso ponderale, in soggetti ipertesi e con malattia renale cronica, che hanno confermato i dati osservati nel modello animale (3).

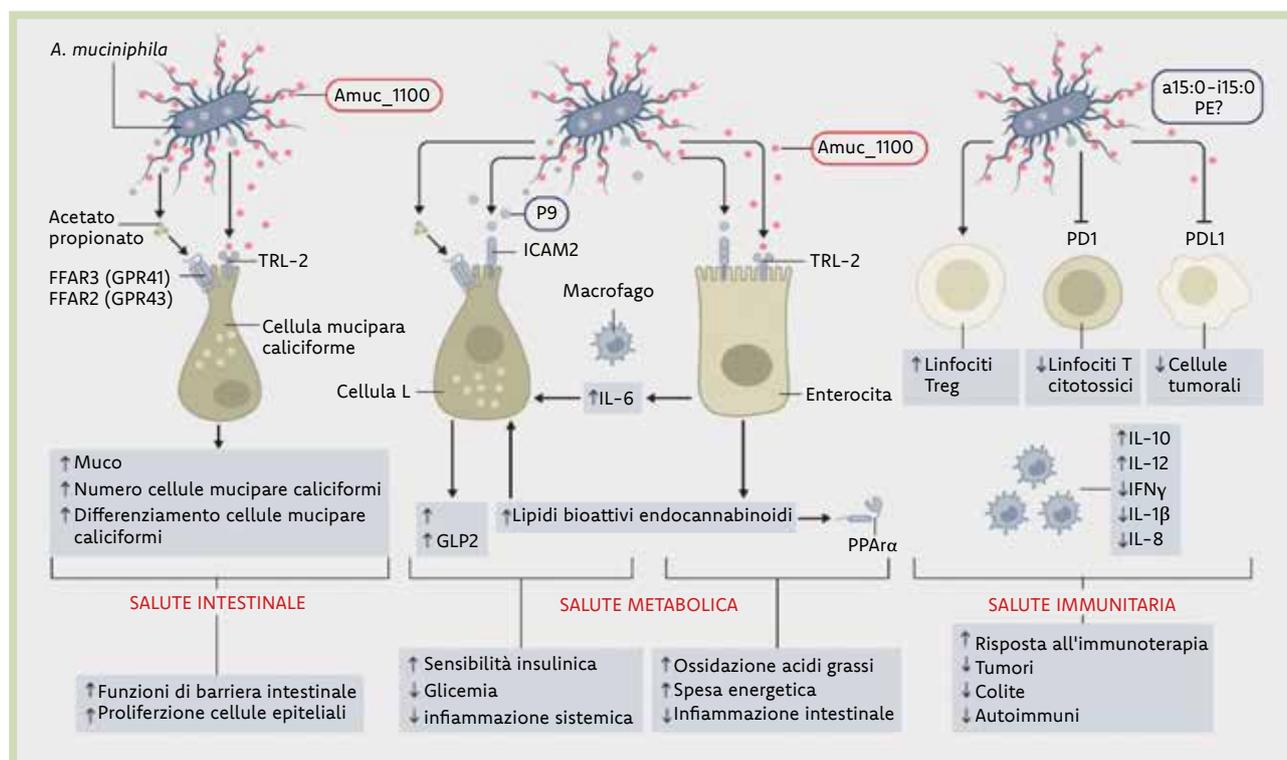


Figura 1 • Meccanismi d'azione delle molecole di segnale di *Akkermansia muciniphila* pastorizzato. (Modificato da: 2.)

Nel 2019 sono stati pubblicati i dati del primo studio di intervento nell'uomo, condotto dal gruppo di Depommier: si tratta di uno studio proof-of-concept, randomizzato in doppio cieco controllato con placebo (13).

I pazienti reclutati erano di età compresa tra 18 e 70 anni, sovrappeso e obesi (BMI>25) con nuova diagnosi di sindrome metabolica in condizioni di prediabete, e con una sensibilità all'insulina <75%.

L'obiettivo dello studio era duplice: valutare la sicurezza e la tollerabilità d'uso e studiare gli effetti metabolici della supplementazione di *A. muciniphila* vivo e pastorizzato nell'uomo.

Tra gli outcome primari, oltre a sicurezza e tollerabilità, sono state misurate le variazioni di alcuni parametri metabolici tra cui la resistenza e la sensibilità all'insulina, i lipidi plasmatici, la circonferenza vita e il BMI. Tra gli outcome secondari, la misurazione dell'LPS plasmatico (che indica l'entità dell'endotossemia metabolica) e le variazioni nella composizione del microbiota intestinale. I pazienti sono stati randomizzati in tre bracci, uno trattato con placebo, il secondo con 10 miliardi di *A. muciniphila* vivo e il terzo con 10 miliardi di *A. muciniphila* pastorizzato, per un totale di 3 mesi di supplementazione. Il gruppo trattato con *A. muciniphila* pastorizzato ha mostrato i migliori risultati, riportando una riduzione dei livelli di insulina a digiuno di circa il 30%, un aumento della sensibilità all'insulina del 28%, e una riduzione della resistenza all'insulina del 32%; è stata inoltre

osservata una riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo totale di circa il 9%, una diminuzione di AST (-19%) e γ -GT (-24%), e una riduzione dell'LPS circolante del 117%. Nel gruppo in trattamento con *Akkermansia* pastorizzato si è osservata, infine, una riduzione del peso corporeo di circa 2,3 kg (Figura 2).

La composizione complessiva del microbiota intestinale non è risultata modificata in alcun gruppo.

Complessivamente, possiamo affermare che *Akkermansia muciniphila* pastorizzato si è mostrato più efficace della forma viva nel modificare alcuni parametri metabolici alterati nei pazienti arruolati nello studio. Inoltre, la forma pastorizzata si è confermata sicura e ben tollerata. *Akkermansia muciniphila* pastorizzato si configura come un potente strumento per la supplementazione in pazienti insulino-resistenti, in pazienti affetti da diabete di tipo 2, con sindrome metabolica e alterazione del metabolismo glucidico e lipidico, e in individui sovrappeso/obesi.

Potenziati ambiti di utilizzo di *Akkermansia muciniphila* pastorizzato oltre il controllo metabolico

Gli studi nel modello animale e nell'uomo hanno approfondito l'azione di *Akkermansia muciniphila* nella supplementazione nei soggetti con alterazioni del metabolismo. Nuovi campi di applicazione emergenti vedono la sfera

intestinale, gli ambiti ginecologico e oncologico e le malattie neurodegenerative (Figura 3).

La resistenza all'insulina interessa fino al 90% delle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS); è riconosciuta come uno degli aspetti fisiopatologici più importanti della PCOS, associata all'iperinsulinemia compensatoria che si sviluppa in un contesto di disfunzioni ovariche con iperandrogenismo e arresto dello sviluppo follicolare ovarico. La resistenza all'insulina è inoltre fortemente correlata ad alterazioni metaboliche quali disglucemia,

Parametri	<i>Akkermansia muciniphila</i> pastorizzato
 Resistenza insulinica	↓ -32,6% +/- 6,8 (p=0,004)
 Insulinemia	↓ -34% +/- 7,1 (p=0,006)
 Colesterolo totale	↓ -8,6% +/- 2,3 (p=0,02)
 Enzimi epatici (GGT/AST)	↓ -20% to -25% (p=0,009)
 Peso corporeo	↓ -2,27 Kg +/- 0,92 (p=0,09)
 Barriera intestinale/ endotossemia metabolica	↓ LPS -117,36±8,81% [p=0,044]

Figura 2 • I risultati dello studio (13) di intervento nell'uomo.



Figura 3 • Ambiti di utilizzo di *Akkermansia muciniphila* pastorizzato.

dislipidemia e fegato grasso, nonché al fenotipo obeso, spesso riscontrati nelle pazienti con PCOS (14).

GLP-1 svolge un ruolo molto importante nella regolazione dell'infiammazione e della fibrosi a livello delle gonadi e dell'endometrio, specialmente in pazienti obese, diabetiche e/o affette da PCOS; GLP-1 contribuisce inoltre a controllare la concentrazione plasmatica di androgeni. Studi nel modello animale hanno confermato che il controllo del sistema GLP-1/GLP-2 (mediante GLP-1 agonisti) migliora il fenotipo PCOS e gli outcome metabolici e riproduttivi (15).

Disfunzioni del metabolismo glucidico (aumento della glicemia a digiuno e della resistenza insulinica) e lipidico (aumento del colesterolo totale e dei trigliceridi, riduzione delle HDL), e alterazioni della barriera intestinale (con aumento dei valori circolanti di LPS) sono inoltre associati a condizioni di infertilità e poliabortività (16,17). Obesità viscerale, resistenza insulinica, alterazione del profilo lipidico, NAFLD/MAFLD e sindrome metabolica si manifestano con maggiore frequenza nella donna in menopausa e sono correlati all'aumento del rischio cardiovascolare (18).

Benché al momento non esistano studi specifici sull'utilizzo di *Akkermansia* nella donna con PCOS, infertilità e

in menopausa, la conoscenza della fisiopatologia di questi disturbi e dei meccanismi d'azione di *Akkermansia muciniphila* pastorizzato ci permettono di ipotizzare con una certa sicurezza che la supplementazione di *Akkermansia muciniphila* pastorizzato può portare benefici anche significativi, in associazione a dieta, stile di vita e ai trattamenti abituali.

Nella rettocolite ulcerosa (RU) è stata osservata una marcata riduzione dei livelli di *Akkermansia muciniphila*, che può arrivare a valori di 0,2-0,4% o scomparire del tutto. Lavori sperimentali nel modello murino hanno dimostrato che la supplementazione di *Akkermansia muciniphila* o di Amuc_110 sopprime la colite sperimentale indotta dalla somministrazione di sodio destransolfato (DSS) (19).

Nei pazienti affetti da morbo di Crohn si osserva una riduzione dei livelli di *Akkermansia*, in particolare quando la patologia insorge prima dei 16 anni di età (20).

La supplementazione di *Akkermansia* nei pazienti con malattie infiammatorie intestinali può contribuire a migliorare le funzioni della barriera intestinale (sostegno alla produzione di muco; riduzione del passaggio di LPS) e a ridurre gli stimoli proinfiammatori.

La psoriasi, malattia infiammatoria cronica autoimmune sistemica, è spesso correlata a sovrappeso/obesità, diabete di tipo 2, sindrome metabolica e NAFLD. L'analisi del microbioma di pazienti con psoriasi ha dimostrato che i soggetti sani hanno una diversità maggiore rispetto agli individui psoriasici; a livello di Phylum, si è osservata una notevole riduzione dei Verrucomicrobia, e a livello di genere una notevole riduzione di *Akkermansia muciniphila* nei pazienti psoriasici (21).

La riduzione dei livelli di *Akkermansia* nei pazienti psoriasici è coerente con le osservazioni relative alla ridotta omeostasi della barriera intestinale e alle comorbilità metaboliche associate alla psoriasi stessa. In questi pazienti la supplementazione di *Akkermansia* potrà contribuire direttamente a ripristinare il controllo metabolico, riducendo le comorbilità, a mantenere sana la barriera intestinale e a ridurre l'infiammazione sistemica.

Per alcune patologie, come NAFLD, malattie neurodegenerative, ipertensione e iperlipidemia, gli studi sono solo all'inizio, ma ci sono buone correlazioni tra la presenza intestinale di *Akkermansia muciniphila* e lo sviluppo e/o la progressione delle patologie stesse (22,23).

È stato inoltre osservato, nel paziente oncologico, che la presenza di buoni livelli intestinali di *A. muciniphila* migliora la risposta all'immunoterapia con migliore prognosi per il paziente stesso. L'oncologia è un nuovo campo di indagine e di utilizzo futuro di *A. muciniphila* (24).

Il nuovo concetto di postbiotico e la sua sicurezza di utilizzo

Akkermansia muciniphila è un batterio anaerobio stretto, che muore rapidamente quando esposto alle condizioni ambientali. Il suo utilizzo come probiotico pertanto è praticamente impossibile. Gli studi di Plovier et al hanno dato il via a un filone di ricerca che ha indagato, e confermato anche nell'uomo, la maggiore attività del batterio pastorizzato nel controllo metabolico.

Secondo l'ISAPP (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics), si definisce "postbiotico" un "microrganismo inattivato, somministrato con o senza i suoi componenti strutturali e metaboliti, che conferisce un beneficio salutistico all'ospite" (25).

Akkermansia muciniphila pastorizzato rientra a pieno titolo in questa definizione e possiamo quindi dire che è il primo vero postbiotico disponibile per la supplementazione nell'uomo.

La sicurezza d'uso di *Akkermansia muciniphila* pastorizzato è stata validata da EFSA nel 2021, quando ha approvato la sua commercializzazione come Novel Food (26). La pastorizzazione inattiva il batterio, che quindi non è più in grado di colonizzare l'intestino; il meccanismo d'azione del postbiotico è pertanto legato alle sue molecole di segnale che la pastorizzazione stessa contribuisce a rendere più biodisponibili. Alcuni studi, peraltro ancora discordanti, relativi al possibile ruolo di alti livelli intestinali di *Akkermansia muciniphila* nella patogenesi di alcune patologie infiammatorie intestinali e neurodegenerative, pongono dubbi sul suo profilo di sicurezza (27).

Gli autori tuttavia confondono l'azione del batterio vivo con quella del batterio pastorizzato: come ben evidenziato nello studio di Depommier et al, la supplementazione del batterio pastorizzato non modifica i livelli intestinali di *A. muciniphila*, pertanto i dubbi sul possibile impatto negativo della sua supplementazione, legata al rischio di aumentare i livelli intestinali di *A. muciniphila*, non trovano una base scientifica né razionale.

Al contrario, la supplementazione del postbiotico *Akkermansia muciniphila* pastorizzato apre la strada ad un nuovo approccio nel trattamento dei pazienti affetti da insulino-resistenza e infiammazione cronica accompagnati da aumentata permeabilità intestinale e da alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico.

Conclusioni

Gli studi nei modelli animali e nell'uomo hanno confermato che la riduzione dei livelli di *A. muciniphila* nel microbiota intestinale è associata all'insorgenza di patologie correlate ad alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico e della barriera intestinale.

La supplementazione di *Akkermansia muciniphila* pastorizzato, sicura e ben tollerata, ha dimostrato di migliorare in modo significativo l'insulino-resistenza, l'insulinemia, gli indici infiammatori epatici e la permeabilità intestinale, e di contribuire al controllo della colesterolemia e del peso corporeo.

L'azione di sostegno alla funzione di barriera apre potenzialità d'uso nei disturbi funzionali gastrointestinali e nelle malattie infiammatorie intestinali, mentre l'azione di modulazione metabolica ne suggerisce l'utilizzo nei soggetti con sindrome metabolica, aumentata resistenza insulinica e nelle fasi iniziali del diabete di tipo II, situazioni in cui l'intervento dietetico e sugli stili di vita risulta fondamentale ma non sempre riesce a raggiungere gli obiettivi stabiliti.

Tra i campi di applicazione innovativi di *Akkermansia muciniphila* pastorizzato troviamo l'ambito ginecologico, dove può contribuire a ridurre l'impatto della sindrome metabolica nella donna in peri- e postmenopausa, e a contrastare l'effetto negativo della resistenza insulinica nelle pazienti con PCOS e infertilità.

Bibliografia

1. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55–71.
2. Cani PD, Depommier C, Derrien M, Everard A, de Vos WM. Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022; 19(10):625–637.
3. Yan J, Sheng L, Li H. Akkermansia muciniphila: is it the Holy Grail for ameliorating metabolic diseases? *Gut Microbes.* 2021;13(1):1984104.
4. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. Akkermansia muciniphila gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004;54(Pt 5):1469–1476.
5. Kostopoulos I, Elzinga J, Ottman N et al. Akkermansia muciniphila uses human milk oligosaccharides to thrive in the early life conditions in vitro. *Sci Rep.* 2020;10(1):14330.
6. Si J, Kang H, You HJ, Ko G. Revisiting the role of Akkermansia muciniphila as a therapeutic bacterium. *Gut Microbes.* 2022;14(1):2078619.
7. Ragonnaud E, Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people. *Immun Ageing.* 2021;18(1):2.
8. Everard A, Belzer C, Geurts L et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(22):9066–71.
9. Plovier H, Everard A, Druart C et al. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med.* 2017;23(1):107–113.
10. Yoon HS, Cho CH, Yun MS et al. Akkermansia muciniphila secretes a glucagon-like peptide-1-inducing protein that improves glucose homeostasis and ameliorates metabolic disease in mice. *Nat Microbiol.* 2021;6(5):563–573.
11. Bae M, Cassilly CD, Liu X et al. Akkermansia muciniphila phospholipid induces homeostatic immune responses. *Nature.* 2022;608(7921):168–173.
12. Abdalqadir N, Adeli K. GLP-1 and GLP-2 Orchestrate Intestine Integrity, Gut Microbiota, and Immune System Crosstalk. *Microorganisms.* 2022;10(10):2061.
13. Depommier C, Everard A, Druart C et al. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med.* 2019;25(7):1096–1103.
14. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med (Lond).* 2016;16(3):262–266.
15. Jensterle M, Janez A, Fliers E et al. The role of glucagon-like peptide-1 in reproduction: from physiology to therapeutic perspective. *Hum Reprod Update.* 2019;25(4):504–517.
16. Wasilewski T, Łukaszewicz-Zajac M, Wasilewska J, Mroczko B. Biochemistry of infertility. *Clin Chim Acta.* 2020;508:185–190.
17. Tersigni C, D’Ippolito S, Di Nicuolo F et al. Recurrent pregnancy loss is associated to leaky gut: a novel pathogenic model of endometrium inflammation?. *J Transl Med.* 2018;16(1):102.
18. Jeong HG, Park H. Metabolic Disorders in Menopause. *Metabolites.* 2022;12(10):954.
19. Rodrigues VF, Elias-Oliveira J, Pereira ÍS et al. Akkermansia muciniphila and Gut Immune System: A Good Friendship That Attenuates Inflammatory Bowel Disease, Obesity, and Diabetes. *Front Immunol.* 2022;13:934695.
20. Zheng M, Han R, Yuan Y et al. The role of Akkermansia muciniphila in inflammatory bowel disease: Current knowledge and perspectives. *Front Immunol.* 2023;13:1089600.
21. Tan L, Zhao S, Zhu W et al. The Akkermansia muciniphila is a gut microbiota signature in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2018;27(2):144–149.
22. Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives. *Biomolecules.* 2021;12(1):56.
23. Xu R, Zhang Y, Chen S et al. The role of the probiotic Akkermansia muciniphila in brain functions: insights underpinning therapeutic potential. *Crit Rev Microbiol.* 2023;49(2):151–176.
24. Pellegrino A, Coppola G, Santopaulo F et al. Role of Akkermansia in Human Diseases: From Causation to Therapeutic Properties. *Nutrients.* 2023;15(8):1815.
25. Salminen S, Collado MC, Endo A et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(9):649–667.
26. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens), Turck D, Bohn T et al. 2021. Scientific Opinion on the safety of pasteurised Akkermansia muciniphila as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. *EFSA Journal* 2021;19(9):6780, 18pp.
27. Chiantera V, Laganà AS, Basciani S et al. A Critical Perspective on the Supplementation of Akkermansia muciniphila: Benefits and Harms. *Life.* 2023;13(6):1247.

AUTORI

L. Drago

Cattedra di Microbiologia
Clinica, Dipartimento di
Scienze Biomediche per
la Salute, Università degli
studi di Milano

✉ lorenzo.drago@unimi.it

Probiotici e autismo

Una rassegna sistematica degli studi clinici

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorders

A systematic review of clinical studies

Autism Spectrum Disorders (ASD) are a diagnostic category whose aetiology is still partially unknown. However, the role played by genetic and environmental factors in the expression of the phenotype is now better established. Among the hypotheses that underlie the involvement of biological and environmental factors in autism spectrum disorders, the gut-brain axis is of particular interest, especially the activity and the regulatory role of the intestinal microbiota. Several studies have in fact highlighted a higher incidence of gastrointestinal symptoms in the population of children with ASD. Looking at these concepts, are nowadays numerous the studies that unravel the role of the intestinal microbiota in ASD, in particular the relationship between gastrointestinal and behavioral disorders, as well as how some specific bacterial strains having probiotic properties can improve and mitigate both behavioral and gastrointestinal.

A randomized double-blind crossover study with placebo was recently conducted, with the aim of evaluating the efficacy of a mixture of probiotics in a group of 61 subjects aged between 24 months and 16 years diagnosed with ASD.

RIASSUNTO

I disturbi dello spettro autistico (ASD) costituiscono una categoria diagnostica a eziologia ancora in parte sconosciuta. È ormai acclarato, tuttavia, il ruolo esercitato da fattori genetici e ambientali nella espressione del fenotipo. Tra le ipotesi che sottendono il coinvolgimento di fattori biologici ed ambientali nei disturbi dello spettro autistico, particolare interesse riveste l'asse intestino-cervello, con particolare riferimento al microbiota intestinale. Diversi studi hanno infatti evidenziato una maggiore incidenza di sintomi gastrointestinali nella popolazione di bambini con ASD.

Partendo da questi concetti, cominciano a esser numerosi gli studi che spiegano il ruolo del microbiota intestinale nell'ASD, in particolare la relazione tra disturbi gastrointestinali e comportamentali, nonché come alcuni ceppi batterici specifici aventi proprietà probiotica possano migliorare e mitigare gli aspetti sia comportamentali sia gastrointestinali.

Recentemente è stato condotto uno studio randomizzato in doppio cieco cross-over con placebo, avente lo scopo di valutare l'efficacia di una miscela di probiotici in un gruppo di 61 soggetti di età compresa tra i 24 mesi e i 16 anni con diagnosi di ASD.

PAROLE CHIAVE

Probiotici
Autismo
Microbiota
intestinale
Disturbi
gastrointestinali
Disturbi
comportamentali

Introduzione

L'autismo, noto anche come disturbo dello spettro autistico (ASD), è un disturbo neurologico complesso che si manifesta tipicamente nei primi anni di vita. Caratterizzato da difficoltà nella comunicazione sociale e da comportamenti ripetitivi e stereotipati, l'ASD rappresenta una sfida significativa per gli individui colpiti, le loro famiglie e la società in generale. La prevalenza dell'ASD è in aumento, con stime recenti che indicano che circa 1 su 54 bambini è affetto da questa condizione. Nonostante l'importanza clinica e sociale dell'ASD, la sua eziologia rimane in gran parte sconosciuta.

Negli ultimi anni, la ricerca ha iniziato a esplorare il ruolo del microbiota intestinale, l'insieme di microrganismi che vivono nel nostro intestino, nella patogenesi dell'ASD, come anche il ruolo di alcuni probiotici (1,2). Il microbiota intestinale è un ecosistema complesso di batteri, virus, funghi e altri microrganismi. Questi microrganismi svolgono un ruolo cruciale in molte funzioni corporee, tra cui la digestione, la regolazione del sistema immunitario e la produzione di certi neurotrasmettitori. Pertanto, qualsiasi squilibrio nel microbiota intestinale, noto come disbiosi, può avere ripercussioni significative sulla salute dell'ospite.

La ricerca ha dimostrato che i bambini con ASD hanno un microbiota intestinale diverso rispetto ai bambini neurotipici, dove alcuni probiotici sono risultati promettenti nel migliorare alcuni sintomi (3,4). Le differenze del microbiota intestinale includono sia una diversità ridotta di specie microbiche sia una maggiore presenza di certi tipi di batteri. Inoltre, molti bambini con ASD soffrono di problemi gastrointestinali, come la diarrea e la costipazione, che potrebbero essere collegati a una disbiosi del microbiota intestinale. Queste scoperte hanno portato alcuni ricercatori a ipotizzare che la disbiosi del microbiota intestinale potrebbe contribuire alla patogenesi dell'ASD (5,6). I disturbi gastrointestinali rientrano infatti tra le comorbidità più frequenti con una prevalenza fino a quattro volte superiore rispetto alla popolazione di riferimento. Costipazione, dolore addominale, diarrea, flatulenza e vomito sono sintomi ricorrenti nei soggetti ASD con una variabilità che va dal 9% al 90% dei casi (7).

Alcuni studi hanno messo in luce un'associazione tra la presenza di disturbi gastrointestinali e una maggiore gravità e frequenza della sintomatologia autistica.

In risposta a queste scoperte, gli scienziati hanno iniziato a esplorare l'uso di probiotici e prebiotici come potenziali trattamenti per l'ASD (1-4). I probiotici sono microrganismi vivi che, quando somministrati in quantità adeguate, conferiscono benefici alla salute dell'ospite. I prebiotici, d'altra parte, sono sostanze non digeribili che promuovono la crescita di batteri benefici nell'intestino. Entrambi hanno dimostrato di avere effetti positivi sulla salute intestinale e sulla funzione immunitaria, e potrebbero quindi avere il potenziale di migliorare i sintomi dell'ASD.

Questo articolo esamina le prove attuali sugli effetti dei probiotici nel trattamento dell'ASD. In particolare, faremo una breve disamina sugli studi clinici che hanno esaminato l'efficacia di questi interventi. Esamineremo eventuali limiti della ricerca attuale e discuteremo le direzioni future per la ricerca in questo campo. L'obiettivo è fornire una breve panoramica sulla letteratura scientifica, al fine di informare i professionisti della salute, i ricercatori e il pubblico in generale sul potenziale dei probiotici nel trattamento dell'ASD.

Il ruolo del microbiota intestinale e dei probiotici e prebiotici

La comprensione del ruolo del microbiota intestinale nell'ASD è un campo di ricerca in rapida evoluzione. Negli ultimi decenni, la nostra comprensione del microbiota intestinale e del suo ruolo nella salute e nella malattia è cresciuta in modo esponenziale. Tuttavia, ci sono ancora molte domande senza risposta. Per esempio, non è ancora chiaro se le differenze nel microbiota intestinale osservate nei bambini con ASD siano una causa o un effetto della condizione. Inoltre, non è ancora chiaro come i probiotici e i prebiotici possano influenzare il comportamento e i sintomi dell'ASD.

I probiotici sono microrganismi vivi che, quando somministrati in quantità adeguate, conferiscono benefici alla salute dell'ospite. I prebiotici, d'altra parte, sono

sostanze non digeribili che promuovono la crescita di batteri benefici nell'intestino. Entrambi sono stati proposti come possibili trattamenti per l'ASD.

Diverse revisioni sistematiche e metanalisi hanno esaminato l'efficacia dei probiotici e dei prebiotici nel trattamento dell'ASD (1-4).

Tuttavia, i risultati sono stati discordanti. Alcuni studi hanno riscontrato che i probiotici e i prebiotici non migliorano significativamente la gravità dei sintomi dell'ASD, dei problemi gastrointestinali e della comorbidità psicopatologica nell'ASD. Altri studi (8), tuttavia, hanno riscontrato che i probiotici possono avere un effetto benefico sui sintomi gastrointestinali e comportamentali nei bambini con ASD.

Nonostante queste incertezze, la ricerca sugli effetti dei probiotici e dei prebiotici sull'ASD è un campo promettente. Gli studi clinici hanno abbondantemente dimostrato che questi interventi possono avere effetti positivi sui sintomi gastrointestinali nei bambini con ASD, che a loro volta possono avere un impatto positivo sulla qualità della vita di questi bambini e delle loro famiglie. Inoltre, alcuni studi hanno suggerito che i probiotici e i prebiotici possono avere effetti positivi sui sintomi comportamentali dell'ASD, sebbene questi risultati debbano essere confermati da ulteriori ricerche.

I risultati di un recente studio clinico condotto in Italia

Un recente studio ha voluto valutare se una miscela probiotica agisse sui sintomi gastrointestinali e comportamentali dei bambini autistici (9). Da questi presupposti è stato condotto uno studio crossover randomizzato in doppio cieco con placebo, al fine di valutare gli effetti di una miscela di probiotici in un gruppo di 61 soggetti di età compresa tra 24 mesi e 16 anni con diagnosi di ASD. La valutazione comportamentale è stata eseguita attraverso la somministrazione di un questionario comprendente il test di Parenting Stress Index (PSI) e la Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS).

Sono stati valutati anche il Profilo Psico-Educativo (PPE) e l'Autism Spectrum Rating Scale (ASRS) e inoltre sono state eseguite analisi della composizione microbica dei campioni fecali dei due gruppi.

Il disegno dello studio randomizzato in doppio cieco cross-over prevedeva che tutti i soggetti reclutati assumessero sia la miscela di probiotici sia il placebo. Nel gruppo che riceveva il probiotico, ogni bustina conteneva i seguenti ceppi a concentrazioni pari ad almeno 10^9 UFC/AFU (Active Fluorescent Unit) per ciascun ceppo:

- *Lactobacillus fermentum* LF10 (DSM 19187);
- *Lactobacillus salivarius* LS03 (DSM 22776);
- *Lactobacillus plantarum* LP01 (LMG P-21021)
- Miscela di cinque ceppi di *Bifidobacterium longum* (DLBL07 (DSM 25669), DLBL08 (DSM 25670), DLBL09 (DSM 25671), DLBL10 (DSM 25672) e DLBL11 (DSM 25673). In particolare, i ceppi di *B. longum* DLBL07, DLB10 and DLBL11 avevano dimostrato un'attività antinfiammatoria in vitro e capacità omeostatiche ed euregolatrici in precedenti studi.

Lo studio aveva una durata complessiva per ogni soggetto di 8 mesi nel corso dei quali sono state effettuate tre valutazioni: la prima al momento del reclutamento (T0), la seconda dopo tre mesi a completamento del primo ciclo di assunzione probiotico/placebo (T3) e l'ultima alla fine del secondo ciclo di assunzione probiotico/placebo, dopo che è avvenuto il cross-over (T8). Tra il primo e il secondo ciclo di trattamento sono intercorsi due mesi di wash out. Lo studio ha mostrato miglioramenti significativi nei disturbi gastroenterici, nelle capacità comunicative, nei comportamenti disadattivi e nel livello di stress percepito dai genitori dopo la somministrazione di probiotici. L' α -diversity del microbioma era paragonabile tra i due bracci di trattamento e non sono state riscontrate differenze significative. Tuttavia, le specie *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Limosilactobacillus fermentum* e *Ligilactobacillus salivarius* sono state identificate come alcuni dei taxa più positivamente discriminanti tra i due bracci. Gli Autori concludono che questo studio preliminare conferma la relazione tra microbiota intestinale e ASD recentemente descritta in letteratura.

Conclusioni

Recentemente, l'aumento della prevalenza dell'ASD è stato spiegato dall'interazione di diversi fattori, tra i quali

le influenze ambientali sembrano avere un ruolo importante (7).

Inoltre, diversi studi hanno anche dimostrato che i soggetti con ASD mostrano una forte compromissione infiammatoria e disregolazione del sistema immunitario (10), nonché disturbi del sistema periferico, enterico e neuroimmune (11). Le comorbidità sono in genere associate anche ad altri sintomi, come una disabilità intellettiva, epilessia, difficoltà di alimentazione e disturbi del sonno (12,13).

In conclusione, l'ASD è un disturbo complesso con molteplici cause potenziali. La ricerca sul ruolo del microbiota intestinale nell'ASD è ancora nelle sue fasi iniziali, ma i risultati ottenuti ad oggi sono promettenti. Con ulteriori ricerche, i probiotici e i prebiotici potrebbero un giorno diventare un componente importante del trattamento dell'ASD.

Le conclusioni sull'uso dei probiotici nell'autismo non possono essere a oggi considerate definitive, gioca un ruolo importante la ceppo-specificità e la sinergia dei probiotici, nonché la qualità della miscela usata nei vari studi clinici. Tuttavia, le considerazioni attuali possono essere che alcuni studi preliminari hanno suggerito che l'uso dei probiotici potrebbe avere potenziali benefici per le persone con autismo, come il miglioramento dei sintomi comportamentali e gastrointestinali. Tuttavia, questi risultati non sono stati replicati in modo coerente e quindi si rendono necessarie ulteriori ricerche per confermarli.

Bibliografia

1. Song W, Zhang M, Teng L et al. Prebiotics and probiotics for autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Med Microbiol.* 2022;71(4):10.1099/jmm.0.001510.
2. Ng QX, Loke W, Venkatanarayanan N et al. A Systematic Review of the Role of Prebiotics and Probiotics in Autism Spectrum Disorders. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(5):129.
3. Barbosa RSD, Vieira-Coelho MA. Probiotics and prebiotics: focus on psychiatric disorders – a systematic review. *Nutr Rev.* 2020;78(6):437-450.
4. Liu J, Wan GB, Huang MS et al. Probiotic Therapy for Treating Behavioral and Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of Clinical Trials. *Curr Med Sci.* 2019;39(2):173-184.
5. Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms?. *Bioessays.* 2014; 36(10):933-939.
6. Iovene MR, Bombace F, Maresca R et al. Intestinal Dysbiosis and Yeast Isolation in Stool of Subjects with Autism Spectrum Disorders. *Mycopathologia.* 2017;182(3-4):349-363.
7. Marshall J, Hill RJ, Ziviani J, Dodrill P. Features of feeding difficulty in children with Autism Spectrum Disorder. *Int J Speech Lang Pathol.* 2014;16(2):151-158.
8. Feng P, Zhao S, Zhang Y, Li E. A review of probiotics in the treatment of autism spectrum disorders: Perspectives from the gut-brain axis. *Front Microbiol.* 2023;14:1123462.
9. Guidetti C, Salvini E, Viri M et al. Randomized Double-Blind Crossover Study for Evaluating a Probiotic Mixture on Gastrointestinal and Behavioral Symptoms of Autistic Children. *J Clin Med.* 2022;11(18):5263.
10. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(7):1275-1297.
11. Fakhoury M. Autistic spectrum disorders: A review of clinical features, theories and diagnosis. *Int J Dev Neurosci.* 2015; 43:70-77.
12. Vuong HE, Hsiao EY. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry.* 2017;81(5):411-423.
13. Devnani PA, Hegde AU. Autism and sleep disorders. *J Pediatr Neurosci.* 2015;10(4):304-307.

AUTORI

P. Malfa

D. F. Squarzanti

S. Castegnaro

SynBalance, Origgio (VA)

✉ p.malfa@synbalance.care

Il benessere della donna dipende da un microbiota sano

Aggiornamento sul meccanismo d'azione di una composizione probiotica multiceppo contro gli agenti patogeni urogenitali e la sua efficacia clinica nelle donne

ABSTRACT

An update on the mechanism of action of a multistrain probiotic composition against urogenital pathogens and its clinical efficacy in women across lifestages

The antimicrobial and antiadhesive properties of a multi-strains formulation* (Lactiplantibacillus plantarum PBS067, Bifidobacterium animalis subsp. lactis BL050 e Lacticaseibacillus rhamnosus LRH020) has been evaluated on vaginal and bladder epithelia infected with *Candida glabrata*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* and *Escherichia coli*. In vitro results showed a full inhibition of *T. vaginalis* and a reduction in *C. glabrata* and *N. gonorrhoeae* growth as well as positive inhibitory result has been achieved with *E. coli*. Co-aggregation between probiotics and vaginal pathogens as *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* was also investigated, showing probiotics ability to co-aggregate with pathogens, reducing their growth and infectious activity. Several clinical trial have been assessed to determine probiotic efficacy in first colonize and persist in vagina through oral intake. Results during the treatment, and even seven days after last product intake, demonstrated that strains can reach the vagina migrating from the gastrointestinal tract, in line with the GI colonization observed in another study. Then, a second trial assess a common women condition, bacterial vaginosis and recurrent relapses. 75 women divided in active and control group after antibiotic treatment have been enrolled for 5 months' treatment. In the active group, the recurrence rate dropped dramatically to 16%, against 40% in control ($p < 0,001$). Microbiota analysis during the trial highlighted a recovered lactobacilli portion in Femme group, against a perturbed microbiota characterized by lactobacilli depletion in the control. Additionally, the probiotics have been clinically tested on 50 post-menopausal women in restoring vaginal microbiota after 28-day of probiotic administration. Results reported an interesting improvement of vaginal wellbeing in all participants.

PAROLE CHIAVE

Probiotici
Microbiota
Infezioni vaginali
Menopausa

*SynbÆctive® Femme, prodotto e distribuito da SynBalance®.

RIASSUNTO

Le proprietà antimicrobiche e antiadesive dei 3 ceppi *Lactiplantibacillus plantarum* PBS067, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLO50 e *Lacticaseibacillus rhamnosus* LRH020, contenuti in una miscela probiotica*, sono state valutate su epiteli ricostruiti vaginali e vescicali infetti da *Candida glabrata*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* ed *Escherichia coli*. I risultati in vitro hanno mostrato una completa inibizione di *T. vaginalis* e una riduzione della crescita di *C. glabrata* e *N. gonorrhoeae*; anche nei confronti di *E. coli* si è evidenziato un risultato inibitorio positivo. È stata studiata anche la co-aggregazione tra probiotici e agenti patogeni vaginali come *Gardnerella vaginalis*, *E. coli* e *Candida albicans*, mostrando la capacità dei probiotici di co-aggregarsi con agenti patogeni, riducendo la loro crescita e l'attività infettiva. Diversi studi clinici sono stati condotti per dimostrare l'efficacia dei probiotici, somministrati per via orale, nel colonizzare e persistere in vagina. I risultati durante il trattamento, e anche sette giorni dopo l'ultima assunzione del prodotto, hanno dimostrato che i ceppi possono raggiungere la vagina migrando dal tratto gastrointestinale, confermando la colonizzazione a livello del tratto gastrointestinale, già dimostrata in uno studio precedente. In un secondo studio clinico è stata valutata l'efficacia dell'ingrediente in una condizione comune alle donne, la vaginosi batterica e le recidive ricorrenti. 75 donne divise in due gruppi dopo trattamento antibiotico (attivo e controllo) sono state arruolate e trattate per 5 mesi. Nel gruppo attivo, il tasso di ricorrenza è sceso drasticamente al 16%, contro il 40% del controllo ($p < 0,001$). L'analisi del microbiota durante lo studio ha evidenziato un incremento dei lattobacilli nel gruppo attivo, contro un microbiota perturbato, caratterizzato da deplezione di lattobacilli nel controllo. Infine, la stessa composizione è stata testata clinicamente su 50 donne in post-menopausa nel ripristino del microbiota vaginale dopo 28 giorni di somministrazione probiotica. I risultati hanno riportato un interessante miglioramento del benessere vaginale in tutte le partecipanti.

Introduzione

Il microbiota intestinale è una struttura altamente complessa, costituita da migliaia di specie batteriche che grazie alla loro diversità sono in grado di contribuire alla digestione dei cibi, protezione della mucosa intestinale, stimolazione della risposta immunitaria e modulazione dell'interazione con l'ospite in un mutuo scambio simbiotico.

La sua composizione dipende da numerosi fattori tra cui quelli ambientali, in particolare modo dieta e stress, ma anche dall'utilizzo di farmaci (come gli antimicrobici) e da condizioni fisiologiche come le fluttuazioni ormonali. La pubertà, le mestruazioni, la gravidanza e la menopausa sono quattro momenti della vita di una donna in cui la composizione del microbiota vaginale è fortemente influenzata dalla presenza di estrogeni e di progesterone.

Da una parte gli estrogeni promuovono la proliferazione delle cellule epiteliali vaginali e aumentano l'accumulo di glicogeno, dall'altra il progesterone lisa le cellule

epiteliali vaginali, facilitando il rilascio di glicogeno che contribuisce a mantenere un pH normale (1).

Il ruolo del microbiota è oramai indiscusso, tanto da considerarlo come un vero e proprio organo che deve essere tutelato e curato con attenzione (2). Una dieta equilibrata consente il giusto apporto di nutrienti e fibre mantenendo il microbiota intestinale in salute (eubiosi) in contrapposizione alla disbiosi tipica conseguenza di un insieme di abitudini scorrette come il consumo di cibi estremamente raffinati, una ridotta attività fisica e fattori esterni.

Pur essendo quello intestinale il più studiato e il più "ricco", nel corpo umano si trovano molti altri distretti in cui è possibile riscontrare la presenza di microbiota specifici. Tra questi sicuramente il microbiota vaginale ricopre un ruolo fondamentale in quanto è proprio qui, durante il passaggio nel canale vaginale della mamma, che il neonato ha la sua prima esperienza con il mondo microbico e riceve le prime informazioni dal mondo esterno che influenzeranno almeno i suoi primi anni di vita (3).

Un ambiente vaginale in equilibrio ha un effetto positivo sullo stato di salute della donna, mentre il suo squilibrio può portare a infezioni vaginali e complicanze (1,4).

La vaginosi batterica (BV) è la forma di vaginite più diffusa, che causa disagi sia fisici che psicologici. La prevalenza di questa condizione tra le donne in età riproduttiva può variare dal 20 al 60%. La BV si caratterizza per la presenza di microrganismi principalmente anaerobici, perdite e odori potenzialmente sgradevoli. Il 50% delle donne, inoltre, può non presentare sintomi, aumentando così il rischio di infezioni sessualmente trasmesse, di infertilità e di parto pretermine.

In quest'ottica i lattobacilli esercitano un ruolo cruciale nel mantenere l'omeostasi del microbiota vaginale e costituiscono un'importante barriera contro le infezioni. La letteratura suggerisce che la somministrazione orale di probiotici selezionati, principalmente *Lattobacilli* e *Bifidobatteri*, permette la colonizzazione del tratto gastrointestinale e, attraverso il transito e un meccanismo di *cross-contamination*, il loro spostamento verso l'ambiente vaginale, dove sono in grado di espletare il loro effetto benefico.

A differenza della grande variabilità di microrganismi riscontrata a livello intestinale, le specie microbiche presenti in vagina sono per lo più appartenenti al genere *Lactobacillus*. Grazie alla predominanza di lattobacilli, capaci di produrre acido lattico, il pH vaginale è mantenuto acido e oscilla tra pH 4 e 5, creando una condizione sfavorevole alla colonizzazione e proliferazione dei patogeni. Questo però non è l'unico meccanismo con cui la crescita dei microrganismi indesiderati viene inibita; infatti i lattobacilli, e più in generale i probiotici, sono in grado di produrre sostanze antimicrobiche come citochine, tensioattivi e H_2O_2 , che concorrono a un effetto di competizione per le sostanze nutritive, hanno una forte capacità adesiva, formano biofilm e sono in grado di inibire la crescita e la proliferazione dei patogeni attraverso la formazione di co-aggregati che ne impediscono sia l'adesione che lo sviluppo.

Diversi studi hanno dimostrato che differenti patologie afferenti all'area urogenitale, tra cui le infezioni ricorrenti del tratto urinario (UTI), la vaginosi batterica (BV), la vulvovaginite da candida (VVC) e la vaginite aerobica (AV),

sono correlate a un cambiamento del microbiota vaginale. Studiando la sua composizione in diverse popolazioni è stato possibile raggruppare le donne in cinque diverse categorie, identificate come Community State Types (CST). Il gruppo delle donne che presentano una minor incidenza di patologie infettive, e pertanto considerate sane, è identificato come CST I. In questo gruppo i lattobacilli sono preponderanti e la specie più rappresentata è quella del *Lactobacillus crispatus* (6). Più recentemente è stata individuata una nuova categoria con predominanza di bifidobatteri (7).

Nei casi di frequenti vaginosi batteriche, c'è una preponderanza di CST IV, caratterizzato per la scarsità in lattobacilli e la presenza di diverse specie di patogeni tra cui *Gardnerella vaginalis* e *Atopobium* spp. (6).

Nel presente lavoro abbiamo delineato come, partendo da evidenze in vitro, sia possibile selezionare i ceppi probiotici più performanti per una determinata applicazione e progettare la miglior formulazione probiotica a uso orale per il ripristino del normale microbiota vaginale.

Il risultato di questo approccio, che si basa sull'attività specifica dei singoli microrganismi, è la formulazione Femme, costituita da *Lactiplantibacillus plantarum* PBS067, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BL050 e *Lacticaseibacillus rhamnosus* LRH020. La formulazione probiotica è stata quindi valutata sia in vitro, attraverso l'utilizzo di tessuti ricostruiti, sia in diversi studi clinici, dove è stata testata la capacità di colonizzare la vagina e la sua efficacia su donne che presentavano condizioni fisiologiche e patologiche diverse.

Materiali e Metodi

Ceppi batterici

I tre ceppi testati sono stati isolati da matrici umane e depositati presso la Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ), un Ente di Collezione di Collezione Internazionale, rispettivamente con i seguenti codici: *Lactiplantibacillus plantarum* PBS067 (DSM 24937), *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BL050 (DSM 25566) e *Lacticaseibacillus rhamnosus* LRH020 (DSM 25568). Tutti i ceppi sono stati caratterizzati mediante indagini sia fenotipiche sia genotipiche, e

ne è stata valutata la sicurezza, così come indicato dalle linee guida dell'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA).

Studi preclinici

L'attività antimicrobica è stata valutata come la capacità di inibire la crescita di *E. coli* ATCC 25922 e di *C. albicans* ATCC 10231, utilizzando sia cellule vive che mediante l'impiego di surnatanti neutralizzati, derivanti da colture overnight dei ceppi (8). Studi più approfonditi, effettuati su tessuti ricostruiti 3D afferenti all'habitat urogenitale, quali l'epitelio vaginale umano (HVE) e l'epitelio vescicale umano (HBE), sono stati impiegati per supportare quanto evidenziato con gli studi preliminari. Il metodo di valutazione ha previsto due differenti approcci: il protocollo A in cui il tessuto ricostruito è stato infettato con i microrganismi patogeni a cui è seguita l'aggiunta dei ceppi probiotici da testare (modello trattamento) e il protocollo B in cui i probiotici sono stati incubati per 16 ore prima di aggiungere i patogeni (modello preventivo). In particolare, sul tessuto HVE si è valutata l'inibizione verso di *C. glabrata* ATCC 15126, *N. gonorrhoeae* ATCC 43069 o *T. vaginalis* ATCC 30238 della composizione dei tre ceppi probiotici, mentre sul tessuto HBE si è invece valutata quella verso *E. coli* ATCC 8739 dei ceppi singoli (9).

Studi di coaggregazione, mediante valutazione al microscopio elettronico, sono stati eseguiti per individuare il possibile meccanismo d'azione. In questo saggio i ceppi patogeni impiegati sono stati *G. vaginalis* ATCC 14018, *E. coli* ATCC 8739 e *C. albicans* ATCC 10231 (9).

Studi clinici

Successivamente, per valutarne l'efficacia clinica, la composizione probiotica in oggetto è stata testata clinicamente in differenti trial clinici.

Nel primo studio si è voluto verificare se l'ingrediente probiotico Femme*, formulato alla concentrazione di 3 miliardi/die e somministrato per via orale, fosse in grado di arrivare in vagina. La colonizzazione del tratto vaginale consentirebbe ai tre ceppi probiotici di esercitare le funzioni benefiche per cui sono stati selezionati. Lo studio

clinico è stato condotto su 40 donne per un periodo complessivo di 14 giorni di assunzione del prodotto, con il controllo finale 7 giorni dopo la fine del trattamento (8). Con il secondo studio si è voluto verificare l'attività dell'ingrediente nel ridurre l'incidenza della vaginosi batterica. Dopo un primo trattamento con antibiotico, le donne sono state divise in due gruppi per vedere se l'assunzione del probiotico incidesse sull'insorgenza delle recidive da vaginosi batterica, rispetto al gruppo placebo (10). Le donne hanno assunto l'ingrediente probiotico per 15 giorni consecutivi (T1), continuando il trattamento una settimana al mese per i successivi 4 mesi (T5).

Il terzo studio è stato disegnato per verificare se la formulazione Femme è in grado di migliorare la *disbiosi* vaginale, tipica delle donne in menopausa, andando a incrementare la porzione lattobacillare, normalmente ridotta. Per questo studio sono state arruolate 50 donne in post-menopausa, che non presentavano patologie conclamate.

Risultati

Sia l'ingrediente probiotico sia i singoli ceppi, *L. plantarum* PBS067, *B. animalis* subsp. *lactis* BL050 e *L. rhamnosus* LRH020, hanno mostrato un'ottima attività antimicrobica contro un'ampia gamma di patogeni, scelti tra quelli più comunemente presenti nell'habitat urogenitale. Una dimostrazione ancora più marcata è stata evidenziata sui tessuti ricostruiti 3D.

Sul tessuto vaginale HVE l'attività esercitata dall'ingrediente probiotico contro i patogeni ha dimostrando una completa inibizione dell'attacco dei patogeni all'epitelio e una forte attività antimicrobica nei confronti di tutti i patogeni testati (Tabella 1).

Tabella 1 • Attività microbica effettuata su epitelio HVE nei confronti dei patogeni *C. glabrata*, *T. vaginalis* e *N. gonorrhoeae*

	<i>C. glabrata</i>	<i>T. vaginalis</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>
Modello preventivo	***	**	**
Modello trattamento	**	***	**

*** Effetto molto marcato; ** Effetto marcato

*SynbÆctive® Femme, prodotto e distribuito da SynBalance®.

Tabella 2 • Attività microbica effettuata su epitelio HBE nei confronti del patogeno *E. coli*

	Modello preventivo		Modello trattamento	
	Apicale	Omogenato	Apicale	Omogenato
LP - PBS067	*	**	//	*
LRH - LRH020	*	***	*	***
BL - BL050	***	*	//	*

*** Effetto molto marcato; ** Effetto marcato; * Effetto significativo; // no effetto

Un andamento analogo è stato evidenziato anche sul tessuto urovescicale HBE dove l'attività antimicrobica (modello trattamento) e antiadesiva (modello preventivo) dei singoli ceppi è tale nel contrastare la colonizzazione di *E. coli* tanto da staccarlo dall'epitelio, fornendo un quadro chiaro del meccanismo d'azione della sua rimozione. Si nota una lieve differenza di risposta tra l'attività antimicrobica e quella preventiva tra i tre ceppi, confermando che il loro utilizzo combinato permette un effetto sinergico.

Per il ceppo *L. rhamnosus* LRH020 si è riscontrata inibizione totale dell'adesione di *E. coli*, sia quando viene applicato preventivamente sia quando impiegato come trattamento (Tabella 2).

Ulteriori analisi di coaggregazione probiotico-patogeno hanno evidenziato come, sia i singoli ceppi che la combinazione dei tre ceppi, formino un biofilm in grado di ricoprire l'intera superficie disponibile, limitando quindi l'adesione e la proliferazione dei patogeni.

Dalle immagini al microscopio elettronico risulta ben evidente come i probiotici creino un tappeto che impedisce al microrganismo patogeno di arrivare a livello dell'organo bersaglio.

In Figura 1 si nota come le cellule di *G. vaginalis* (freccia gialla) siano adagiate su un biofilm di *L. plantarum* PBS067 (freccia arancione).

Grazie alla diversità di morfologia e dimensione dei microrganismi osservati, la co-aggregazione con *C. albicans* è molto netta. *L. rhamnosus* LRH020 è in grado di circondare le cellule isolate di *C. albicans*, formando co-aggregati (Figura 2).

In questa immagine si osserva come le cellule probiotiche siano in grado di circondare completamente *C. albicans*, formando un aggregato che circonda le cellule del patogeno limitandone così l'adesione (Figura 3).

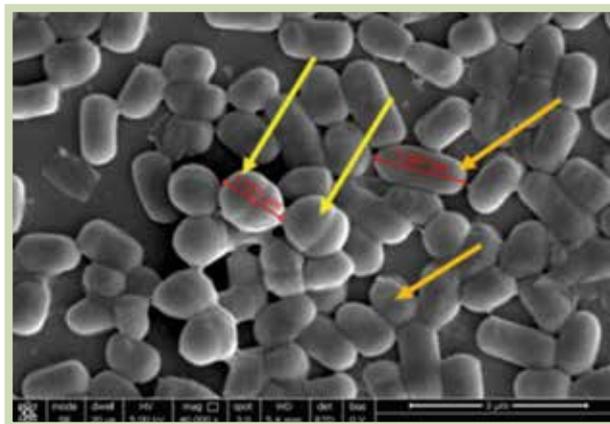


Figura 1 • *L. plantarum* PBS067 e *G. vaginalis* (Ingrandimento 40.000x).

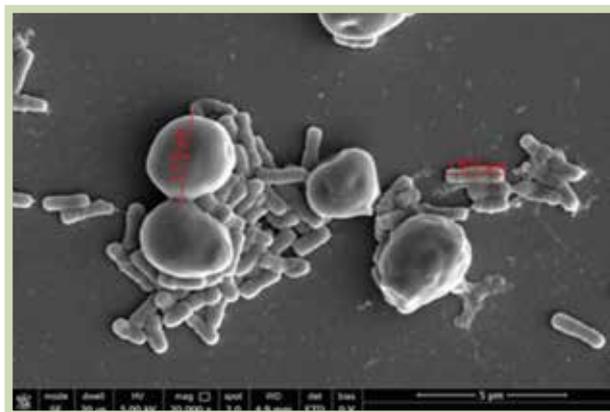


Figura 2 • *L. rhamnosus* LRH020 e *C. albicans* (ingrandimento 20.000x).

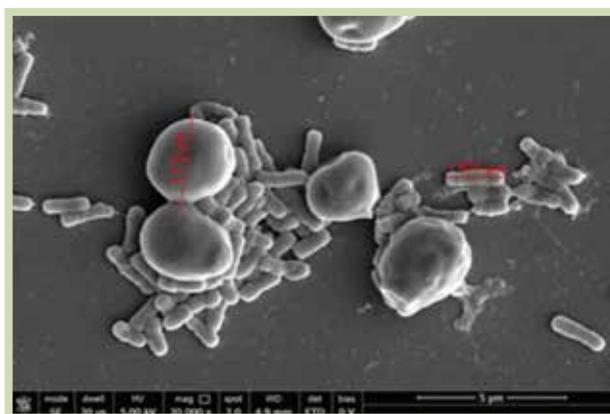


Figura 3 • Ingrediente probiotico Femme e *C. albicans* (ingrandimento 20.000x).

I risultati del primo studio clinico confermano la colonizzazione e persistenza vaginale, in quanto si è riusciti a dimostrare che l'ingrediente probiotico, assunto per via orale per 14 giorni consecutivi, è in grado di colonizzare l'intestino e di arrivare fino in vagina, permanendo anche dopo un periodo di follow-up di 7 giorni.

Dal grafico si nota un incremento in lattobacilli e bifidobatteri, rispetto alla concentrazione iniziale, solo nelle donne che hanno assunto il probiotico (Figura 4).

Il secondo studio condotto in donne in età compresa tra 18-45 anni con vaginosi batterica, ha evidenziato come le donne che hanno assunto l'ingrediente probiotico presentano un miglioramento dei sintomi e dei marker clinici associati alla vaginosi batterica (Figura 5).

Inoltre, si è osservato come l'assunzione del probiotico riducesse drasticamente l'insorgenza di recidiva riducendo l'incidenza al 16% contro il 40% del gruppo di controllo. Infine, si è anche osservato come il gruppo che ha assunto Femme presentasse un microbiota vaginale arricchito in lattobacilli rispetto al gruppo controllo, indice del ripristino dell'equilibrio vaginale. Infine, i risultati recenti ottenuti su un panel di donne in menopausa ha dimostrato miglioramenti significativi sia per quanto riguarda la modulazione dell'infiammazione, comune per questo target di età in quanto la variazione ormonale porta a una progressiva secchezza vaginale così come la perdita di elasticità. Un ulteriore miglioramento osservato è l'incremento della popolazione lattobacillare, nota per mantenere in eubiosi il microbiota vaginale.

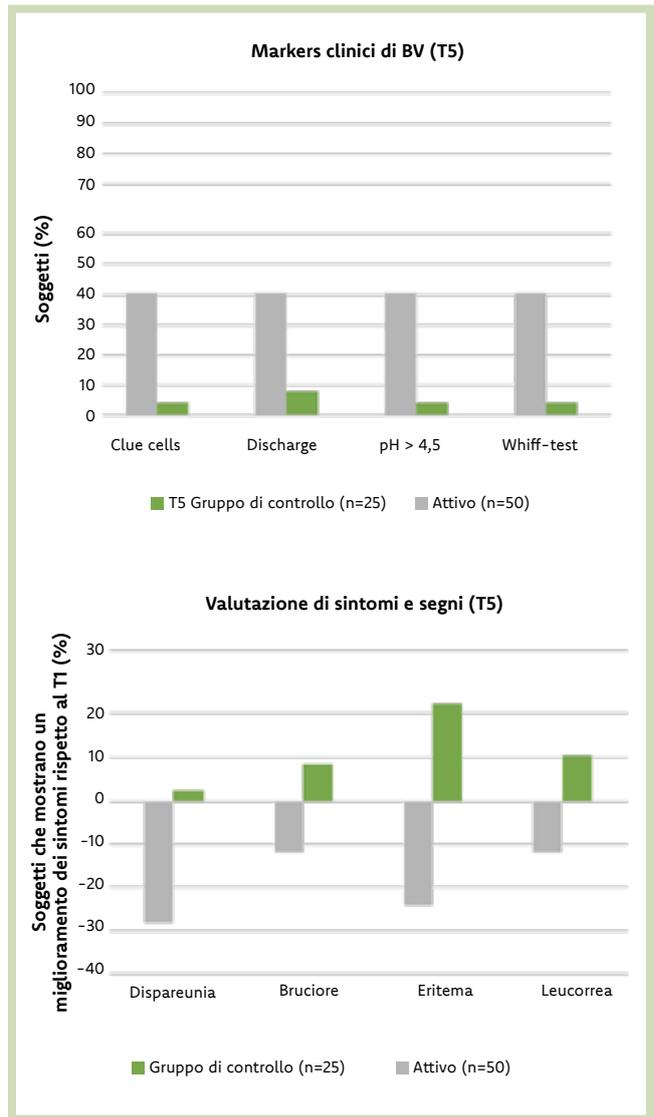


Figura 5 • Valutazione del miglioramento dei sintomi e segni della vaginosi batterica a T5 rispetto al T1 nel gruppo attivo rispetto al gruppo placebo.

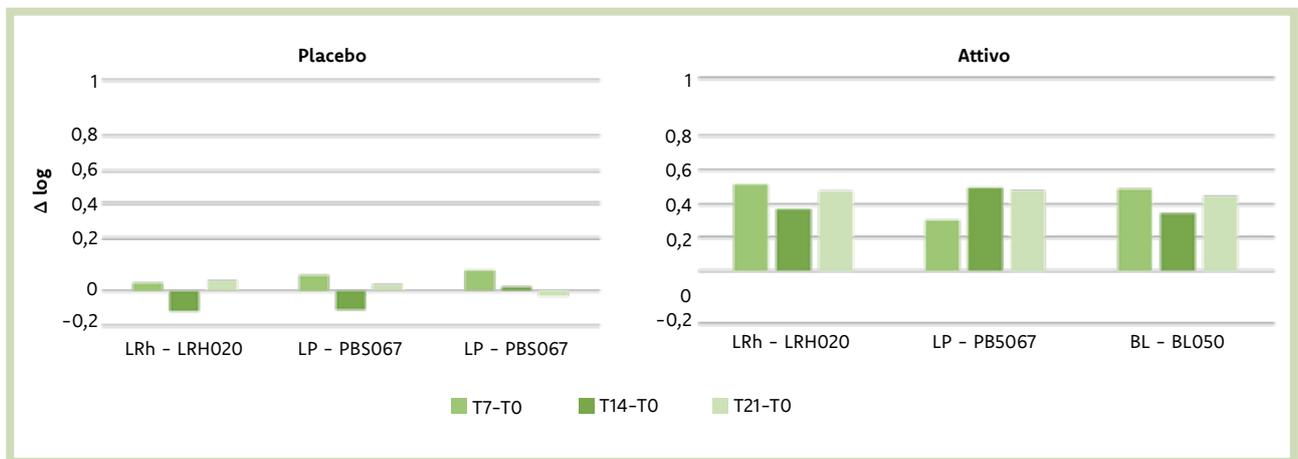


Figura 4 • Valutazione dell'incremento delle specie probiotiche somministrate a T7, T14 e T21 rispetto al T0 nel gruppo attivo rispetto al gruppo placebo.

Conclusioni

I risultati finora raccolti sia singolarmente su *L. plantarum* PBS067, *B. animalis* subsp. *lactis* BL050 o *L. rhamnosus* LRH020, sia sulla loro formulazione, dimostrano come la scelta di questa associazione è particolarmente indicata per contrastare le infezioni vaginali, chiarendo altresì il meccanismo d'azione con cui questi ceppi probiotici agiscono.

I dati clinici hanno confermato che la somministrazione orale dell'ingrediente probiotico è in grado di colonizzare l'intestino, arrivare in vagina ristabilendo il fisiologico equilibrio del microbiota vaginale. La capacità di competere con i microrganismi patogeni, attraverso i diversi meccanismi precedentemente spiegati, ha permesso di dimostrare l'efficacia dell'ingrediente nel ridurre i segni e i sintomi delle infezioni vaginali finora indagate. A ulteriore supporto saranno fondamentali gli studi in essere su HPV e candida recidivante, per allargare le conoscenze sull'ingrediente in modo tale da estendere il suo utilizzo in donne di tutte le età soggette a disbiosi vaginale.

Bibliografia

1. Shen L, Zhang W, Yuan Y et al. Vaginal microecological characteristics of women in different physiological and pathological period. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:959793.
2. Baquero F, Nombela C. The microbiome as a human organ. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl(4):2-4.
3. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat. Med.* 2019;25(6):1012-1021.
4. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact.* 2020;19(1):203.
5. Ravel J, Gajer P, Abdo Z et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-4687.
6. De Seta F, Campisciano G, Zanotta N et al. The Vaginal Community State Types Microbiome-Immune Network as Key Factor for Bacterial Vaginosis and Aerobic Vaginitis. *Front Microbiol.* 2019;10:2451.
7. Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E et al. Orally administered multispecies probiotic formulations to prevent uro-genital infections: a randomized placebo-controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(1):163-172.
8. Malfa P, Brambilla L, Giardina S et al. Evaluation of Antimicrobial, Antiadhesive and Co-Aggregation Activity of a Multi-Strain Probiotic Composition against Different Urogenital Pathogens. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24(2):1323.
9. Murina F, Vicariotto F. Evaluation of an Orally Administered Multistrain Probiotic Supplement in Reducing Recurrences Rate of Bacterial Vaginosis: A Clinical and Microbiological Study. *Adv Infect Dis.* 2019;9(3):151-161.



FaberFarma

Integratori alimentari conto terzi
Food supplements in contract manufacturing

**DALLO SVILUPPO
FORMULATIVO,
AL PRODOTTO
FINITO.**



**INTEGRATORI
ALIMENTARI
UN SERVIZIO A 360°
ANCHE PER PICCOLI LOTTI**



CONTATTACI PER UNA CONSULENZA GRATUITA:

+ 39 342 6697553

info@faberfarma.it

www.faberfarma.it

Gli abissi del microbiota, esplorazione, mappatura e caratterizzazione

La conoscenza come una risorsa per la gestione dello stato di salute



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

Fino a che punto si può spingere l'uomo per il suo innato desiderio di conoscenza? Risale a poco tempo fa la triste vicenda del sommergibile TITAN, che ha tenuto il mondo con il fiato sospeso per cinque giorni, impleso nel tentativo di raggiungere il relitto del Titanic a 3810 metri sotto il livello del mare, sul fondo dell'oceano Atlantico.

L'oceano rappresenta circa il 70% della superficie terrestre e, nonostante la nostra stretta dipendenza da un oceano "sano", per aria, cibo, regolazione climatica, e molto altro, si stima che meno di un quarto del fondale marino sia stato esplorato e mappato (1).

Le aree di acque profonde supportano ecosistemi unici e sono fonti di energia e minerali. Secondo il dipartimento del governo USA *US Geological Survey*, l'esplorazione, la mappatura e la caratterizzazione del mare profondo ci permetterà di comprendere meglio i processi su scala planetaria, tra cui la tettonica e i rischi marini, le risorse energetiche, minerali e biologiche, e altri sistemi terrestri su larga scala (2).

Un ecosistema, anch'esso in parte ancora inesplorato, celato "sotto" la superficie corporea, con un numero di cellule microbiche che si stima rappresenti circa il 50% del numero totale delle cellule di origine animale e non, presenti all'interno del nostro organismo, e da cui dipende strettamente il nostro stato di salute, è il microbiota (3).

Prendendo in considerazione solo l'apparato intestinale, con una superficie 100 volte più grande di quella della pelle e del tessuto linfoide associato, contenente il 70% delle cellule immunitarie del corpo, risulta essere già intuibile che i 100 trilioni di batteri vi risiedono hanno un impatto determinante nella regolazione della salute (4). Decisamente meno studiati rispetto ai batteri, anche virus (*viroma*), funghi (*micoma*) e archea (*archeoma*) sono parte attiva del microbioma, contribuendo significativamente nella determinazione della firma microbica dell'individuo.

Se, da una parte, l'introduzione di tecnologie di sequenziamento di nuova generazione ha apportato un notevole contributo nella caratterizzazione e mappatura del microbioma intestinale di popolazioni sane e affette da diverse tipologie di malattia, c'è ancora molto lavoro da fare nello studio del microbioma presente in altri distretti corporei, come pelle, vie aeree superiori, polmoni, apparato riproduttivo, apparato uditivo, e la loro connessione con il benessere dell'organismo.

Oltre alla metageomica, la metabolomica, utilizzata più di recente nello studio del microbiota, che permette di caratterizzare le molecole a basso peso molecolare presenti in un campione biologico, è ideale per aumentare e integrare le informazioni ottenute sul microbioma, al fine di ottenere una comprensione più approfondita della funzione microbica.

Ad oggi, sono noti diversi metaboliti microbici sintetizzati dal microbiota, definiti complessivamente con il termine di “metaboloma”, che entrano a far parte, come le sostanze esogene a cui l’individuo è esposto, dell’esposoma. Tuttavia, la ricerca in questo campo può essere considerata agli albori.

In un precedente articolo (5) avevamo suggerito la consultazione del database MASI (Microbiota-Active Substance Interactions), dedicato all’impatto, positivo o negativo, che uno xenobiotico può avere nella manipolazione del microbiota, con 309 referenze su interazioni fra componenti della dieta e microbiota e 914 referenze su interazioni fra botanicals e microbiota. Quest’anno vi suggeriamo una risorsa pubblicamente consultabile altrettanto utile, *Exposome explorer* (http://exposome-explorer.iarc.fr/microbial_metabolites), sviluppato e messo a disposizione dalla World Health Organization, come primo database dedicato ai biomarcatori di esposizione alla dieta e a fattori di rischio ambientale per le malattie. Nella sua versione 3.0 è stata aggiunta una sezione dedicata ai metaboliti microbici che conta 462 referenze di metaboliti sintetizzati dal microbiota intestinale. Per ciascuno di questi sono stati documentati tre tipi di evidenze sperimentali: “Ridotto da antibiotici”, “Ridotto in animali *germ-free*” e “Prodotto da batteri fecali umani”.

Tornando alla ricerca relativa al microbiota intestinale, che risulta essere il più caratterizzato, uno studio pubblicato nei primi mesi di quest’anno ha portato all’attenzione della comunità scientifica un *bias* significativo nello studio del microbiota intestinale, che potrebbe destabilizzare le conoscenze acquisite su questo ecosistema. Fino a oggi la ricerca in questo campo si è concentrata sull’analisi di campioni fecali, che rappresentano solo l’ultima tappa del percorso digestivo. L’articolo di ricerca sopracitato ha utilizzato un nuovo approccio di

campionamento multiomico (microbioma + metaboloma) per “catturare” il contenuto di origine microbica del lume intestinale, a diversi livelli del tratto digerente, attraverso dispositivi di campionamento ingeribili, in forma di capsule, che consistevano in una camera di raccolta collassata chiusa da una valvola unidirezionale in una capsula esterna con un rivestimento sensibile al pH. I quattro tipi di dispositivi differiscono solo per il rivestimento esterno, che si dissolve a pH 5,5 (tipo 1), pH 6 (tipo 2) e pH 7,5 (tipi 3 e 4). Lo spessore e la reattività al pH del rivestimento hanno consentito il campionamento in posizioni specifiche del tratto intestinale.

Una volta che i rivestimenti si disciolgono, una camera d’aria elastica si espande, raccogliendo fino a 400 µL di contenuto luminale attraverso aspirazione sottovuoto. La valvola unidirezionale impedisce la perdita di campione e la contaminazione dai fluidi a valle. Il contenuto dei dispositivi, espulsi con le feci, è poi analizzato per il sequenziamento dell’RNA ribosomiale 16S, che permette di determinare il microbioma, e per la caratterizzazione dei metaboliti microbici (metaboloma).

I risultati dello studio hanno evidenziato che la classica analisi delle feci non fornisce una completa rappresentazione della variabilità longitudinale e della composizione del microbiota, sia in termini di microbioma, sia in termini di metaboloma (6).

Questa tipologia di dispositivi permette, inoltre, di comprendere meglio la relazione tra microbiota e acidi biliari, potenti antimicrobici che svolgono un ruolo importante nella difesa immunitaria innata all’interno dell’intestino. Il pool di acidi biliari dell’ospite, oltre a controllare la diversità microbica, a sua volta è modificato da alcuni microrganismi che controllano il metabolismo di queste sostanze nella regolazione delle funzioni fisiologiche dell’ospite (7). La tecnologia di campionamento rappresenta quindi una nuova risorsa importante per l’esplorazione del microbiota.

A partire dal 1683, quando Antonie van Leeuwenhoek, in una lettera scritta alla Royal Society di Londra, descrisse cinque diversi tipi di “animaletti” presenti nella propria bocca, un excursus narrativo e grafico delle pietre miliari della storia dell’esplorazione del microbiota è stato proposto dalla rivista *Nature* ed è disponibile all’indirizzo:

<https://www.nature.com/immersive/d42859-019-00041-z/index.html>.

La comprensione del funzionamento dei consorzi microbici e degli ecosistemi più sofisticati attraverso l'analisi della loro struttura e delle interazioni biologiche è importante per approfondire la conoscenza dei meccanismi che intervengono nella regolazione dello stato di omeostasi e degli stati patologici. A partire dagli elementi sopra riportati, risulta essere evidente che sono necessari ulteriori sforzi da impiegare nell'esplorazione del microbiota.

Come emerge dalle indagini cliniche sull'efficacia presenti in letteratura, di cui si riportano alcuni esempi di recente pubblicazione a seguito, i probiotici e gli altri componenti attivi nella modulazione del microbiota sono uno strumento prezioso che l'essere umano ha a disposizione per il mantenimento dello stato di salute e per il miglioramento della qualità della vita nell'individuo malato, come supporto alla terapia farmacologica.

Probiotici e funzione intestinale nei malati di Parkinson

La costipazione è uno dei sintomi non motori comuni nella malattia di Parkinson (MP) che influisce in modo significativo sulla qualità della vita del paziente, con il 20-89% dei pazienti affetti da stitichezza, una percentuale dalle due alle quattro volte superiore rispetto alla popolazione normale (8). L'integrazione di probiotici può migliorare i sintomi della stitichezza, ma il suo effetto sul microbiota intestinale in questa tipologia di popolazione non è chiaro. In uno studio controllato randomizzato, pubblicato lo scorso anno, sono stati reclutati 46 pazienti con MP e costipazione funzionale (criteri di Roma III). I pazienti nel gruppo di trattamento hanno assunto per 12 settimane, in affiancamento alla terapia farmacologica, probiotici contenenti: *Bacillus licheniformis*, $2,5 \times 10^9$ UFC, 2 capsule ogni volta, tre volte al giorno, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecalis*, $1,0 \times 10^7$ UFC per ceppo, 4 capsule ogni volta, due volte al giorno. Mentre i pazienti nel gruppo di controllo hanno continuato il loro trattamento

farmacologico. Inoltre, sono stati arruolati altri 30 individui sani, di pari età e sesso, e sono stati raccolti i loro campioni di feci.

Sono stati valutati il numero di movimenti intestinali completi a settimana, il grado di sforzo di defecazione, la consistenza e la tipologia delle feci con la scala di Bristol, la valutazione della sintomatologia relativa alla costipazione (PAC-SYM) e il questionario sulla qualità della vita del paziente in relazione alla costipazione (PAC-QOL). Inoltre, sono state raccolte le feci dei soggetti prima e dopo l'intervento per il sequenziamento della regione V3-V4 dell'rRNA 16s per confrontare le differenze della flora batterica. I risultati hanno indicato che rispetto al gruppo di controllo, il gruppo di trattamento ha avuto un aumentato numero medio di movimenti intestinali completi a settimana ($1,09 \pm 1,24$ vs $0,04 \pm 0,64$, $p < 0,001$). L'integrazione di probiotici ha ridotto il punteggio della scala di Bristol ($0,65 \pm 0,93$ vs $-0,17 \pm 0,94$, $p = 0,004$), il punteggio PAC-SYM ($4,09 \pm 6,31$ vs $-1,83 \pm 4,14$, $p < 0,001$), il punteggio PAC-QOL ($10,65 \pm 16,53$ vs $0,57 \pm 12,82$, $p = 0,042$) e il punteggio dello sforzo di defecazione ($1,00 \pm 0,80$ vs $0,00 \pm 0,30$, $p < 0,001$). Il tasso di miglioramento della stitichezza nel gruppo trattato con probiotici era significativamente più alto rispetto a quello del gruppo di controllo ($52,2\%$ vs $8,7\%$, $p = 0,001$). I pazienti con MP hanno mostrato una disbiosi della flora intestinale rispetto ai controlli sani. Gli autori hanno osservato 19 taxa batterici che mostravano un'abbondanza diversa tra malati MP e individui sani. A livello di genere, *Alistipes* e altri 19 batteri erano significativamente aumentati nei pazienti con MP. *Alistipes* è un agente patogeno nel cancro del colon-retto ed è associato alla depressione. La biosintesi dei lipopolisaccaridi e le vie metaboliche della riboflavina erano significativamente ridotte nei pazienti con MP. I *Negativicutes* a livello di classe sono aumentati significativamente dopo l'intervento con i probiotici rispetto al basale. L'abbondanza di *Negativicutes* ridotta è caratteristica di diversi stati patologici, fra cui la spondilite anchilosante e la colite necrotizzante, oltre alla malattia di Parkinson. Le *Prevotellaceae* sono associate alla funzione pro-infiammatoria e il trattamento dei topi con *Prevotellaceae* aggrava la colite, tali microrganismi infatti hanno enzimi che degradano le proteine del

muco e possono aumentare la permeabilità intestinale. L'abbondanza di *Prevotellaceae* in questo studio è diminuita dopo il trattamento con probiotici. Inoltre, è stato riscontrato che il trattamento con i probiotici, ha prodotto un aumento significativo di *g_Christensenella_sp._Marseille-P2437*, mentre *g_Eubacterium_oxidoreducens_group*, *g_Eubacterium_hallii_group* e *s_Odoribacter_sp._N54.MGS-14* sono diminuiti ($p < 0,05$) (9).

Modulazione del microbiota vaginale quale fattore protettivo

Il microbiota vaginale svolge un ruolo importante come prima linea di difesa contro i patogeni. Normalmente, la composizione del microbiota vaginale è stabile e dominata da batteri lattici eubiotici, con *Lactobacillus spp.* che è il genere predominante. Sono stati osservati cinque tipi di stato della comunità vaginale (CST): CST I dominato da *Lactobacillus crispatus*, CST II da *Lactobacillus gasseri*, CST III da *Lactobacillus iners*, CST IV con diverse specie tra cui batteri anaerobi e CST V dominato da *Lactobacillus jensenii*. I cambiamenti di composizione si verificano nel microbiota vaginale principalmente a seguito di cambiamenti nella regolazione degli ormoni sessuali. Per esempio, sembra che durante la gravidanza, la stabilità del microbiota vaginale e l'abbondanza di specie di *Lactobacillus* siano elevate, mentre la diversità batterica complessiva è inferiore a quella presente in una donna non gravida. La composizione del microbiota vaginale differisce anche nella donna con diabete gestazionale. Vi presentiamo due trial, pubblicati fra il 2022 e il 2023, che valutano l'effetto della modulazione del microbiota vaginale, come agente protettivo nei confronti dei disordini di origine metabolica e delle infezioni.

Alcuni ricercatori hanno ipotizzato che la supplementazione per via orale di probiotici possa modulare il microbiota vaginale, e, data l'importanza che il microbiota vaginale per la salute materna e neonatale, Hottu et al, autori di uno studio pubblicato sulla rivista *Biomedicine and Pharmacotherapy* hanno esaminato l'impatto dell'assunzione di probiotici e omega-3 sul microbioma vaginale e sui parametri metabolici in donne

affette da diabete gestazionale e in condizioni di sovrappeso o obesità. Le donne sono state assegnate a 4 gruppi di studio: olio di pesce + placebo, probiotici + placebo, olio di pesce + probiotici e placebo + placebo (olio di pesce: 1,9 g di acido docosaesaenoico e 0,22 g di acido eicosapentaenoico; probiotici: *Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterium animalis* 10^{10} UFC). Sono stati analizzati campioni vaginali e sierici (inizio gravidanza, $n = 112$; fine gravidanza, $n = 116$), per valutare la composizione del microbioma e la secrezione vaginale della metalloproteinasi MMP-8, quale biomarker della vaginosi batterica, e i biomarcatori sierici hsCRP, aMMP-8, pHIGFBP-1 e IGFBP-1.

Lo studio ha dimostrato che un intervento con olio di pesce e/o probiotici influenza la diversità del microbiota vaginale e la composizione vaginale a livello di genere e specie rispetto al placebo. I probiotici hanno esercitato un effetto benefico nel ridurre l'abbondanza di potenziali agenti patogeni nelle donne in gravidanza rispetto al placebo e anche durante il corso della gestazione. Questa, secondo gli autori, è una scoperta importante poiché la gravidanza stessa predispone le donne alla disbiosi vaginale e quindi il consumo di probiotici può impedire alle donne incinte di sviluppare questa condizione e ulteriori esiti avversi della gravidanza.

A causa delle ridotte dimensioni dei campioni effettivamente raccolti e analizzati questo può essere considerato uno studio pilota (10).

Park et al hanno condotto uno studio clinico RCT in 76 donne in età riproduttiva a rischio di insorgenza di vaginosi batterica, con un punteggio di Nugent da 4 a 6 al momento dell'arruolamento. Un punteggio maggiore o uguale a 7 è un criterio diagnostico di vaginosi batterica. I soggetti arruolati sono stati suddivisi in un gruppo che riceveva il placebo e un gruppo che riceveva il trattamento, costituito da un complesso di cinque ceppi di candidati probiotici isolati dalla vagina di donne coreane (*Ligilactobacillus salivarius* MG242, *Limosilactobacillus fermentum* MG901, *Lactiplantibacillus plantarum* MG989, *Lacticaseibacillus paracasei* MG4272 e *Lacticaseibacillus rhamnosus* MG4288 - $5,0 \times 10^9$ UFC), per un totale di 12 settimane. I risultati raccolti hanno rilevato che il trattamento probiotico

ha ridotto significativamente il punteggio Nugent rispetto al placebo. L'analisi PCR ha confermato che il *Lactobacillus plantarum* era significativamente aumentato a livello vaginale e batteri patogeni come *Mobiluncus* spp., *Gardnerella vaginalis* e *Atopobium vaginae* risultavano essere eradicati. Inoltre, il trattamento con il pool di prebiotici ha indotto una riduzione della sintomatologia legata alle vaginosi, come perdite vaginali, disuria e sensazione di bruciore (11).

Probiotici specificamente formulati per l'anziano

Un gruppo di ricerca dell'Università di Camerino ha lanciato il progetto PROBIOSENIOR, che si propone di sviluppare e sperimentare nuovi alimenti funzionali e nutraceutici contenenti probiotici, specificamente formulati per l'anziano. Nell'ambito di tale progetto si inserisce uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo e pubblicato nel 2022 sulla rivista *Applied Microbiology* che si propone di valutare gli effetti di una dieta probiotica sul benessere di anziani che vivono in pensioni e case private nelle Marche. L'endpoint primario era la misurazione degli effetti della dieta integrata con probiotici sulla concentrazione plasmatica di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), quale biomarker riconosciuto di infiammazione di basso grado e rischio cardiovascolare. L'endpoint secondario era analizzare la modulazione della composizione del microbiota intestinale e la concentrazione di acidi grassi a corta catena (SCFA). Novantasette soggetti over 65 sani hanno preso parte a uno studio in doppio cieco, controllato con placebo (59 probiotici, 38 placebo) per 6 mesi. Ogni volontario ha ingerito quotidianamente un prodotto alimentare o un integratore alimentare arricchito con la miscela probiotica 1:1 di *Lacticaseibacillus rhamnosus* IMC 501® e *Lacticaseibacillus paracasei* IMC502® (5×10^9 UFC) o il placebo (gruppo di controllo). Prima e alla fine del periodo di intervento sono stati raccolti campioni di sangue e feci per eseguire le analisi biochimiche e microbiologiche. Il valore della differenza di hsCRP nel siero dopo 6 mesi di trattamento era significativamente più alto nel gruppo probiotico rispetto al placebo ($p < 0,05$).

Dopo l'intervento, nel gruppo probiotico è stato osservato un aumento significativo dei lattobacilli fecali e un aumento dei bifidobatteri in più partecipanti. L'analisi dei 16S rRNA sul gruppo probiotico ha mostrato un trend decrescente di *Proteobacteria* al termine del trattamento e, viceversa, un trend crescente dei phyla *Actinobacteria* e *Verrucomicrobia*, a cui contribuisce l'aumento delle famiglie *Akkermansiaceae* e *Bifidobacteriaceae*. Infine, gli SCFA totali, e, fra questi, anche l'acido butirrico, erano significativamente più alti nel gruppo probiotico alla fine del trattamento rispetto a basale, suggerendo che l'intervento probiotico ha operato una modulazione positiva della flora eubiotica (12).

Probiotici e funzione cognitiva

Vi presentiamo due trial clinici pubblicati negli ultimi due anni relativi allo studio dell'effetto della supplementazione con probiotici sulla funzione cognitiva in soggetti over 60.

Alijumaah et al hanno preso in esame la popolazione sana e affetta da deterioramento cognitivo lieve (MCI), definito come un deterioramento in uno o più domini cognitivi, quale stadio intermedio tra i normali cambiamenti cognitivi associati all'invecchiamento e alla demenza. Il gruppo di ricerca ha studiato l'impatto del probiotico *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG, 2×10^{10} UFC) in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. Un totale di 169 adulti residenti in comunità, di mezza età (52-59 anni) e più anziani (60-75 anni), sono stati randomizzati in un gruppo che assumeva probiotico e uno placebo, per la durata di tre mesi. L'analisi del microbioma ha identificato *Prevotella ruminicola*, *Bacteroides thetaiotaomicron* e *Bacteroides xylanisolvens* come taxa correlati con MCI. L'analisi dell'abbondanza differenziale al basale ha identificato *Prevotella* come significativamente prevalente nei soggetti con MCI, rispetto ai soggetti senza decadimento cognitivo (ALDE $\times 2$ $p = 0,0017$, ANCOM-BC $p = 0,0004$). Una diminuzione dell'abbondanza relativa del genere *Prevotella* e *Dehalobacterium* in risposta all'integrazione di LGG nel gruppo MCI è stata correlata con un punteggio cognitivo migliorato. I risultati hanno indicato che alcune specie

del microbiota intestinale sono correlate con le prestazioni cognitive negli adulti di mezza età e anziani. Se i risultati fossero replicati in ulteriori studi, questi taxa potrebbero essere utilizzati come bioindicatori precoci di MCI e manipolati da probiotici, prebiotici e simbiotici per migliorare l'invecchiamento cognitivo (13).

La ricerca condotta da Kim et al mirava invece a identificare il ruolo dei metaboliti derivati dal microbiota intestinale nelle interazioni intestino-cervello, attraverso l'analisi del profilo metabolomico del sangue con uno studio clinico, accompagnato da saggi meccanicistici in vitro. È stato quindi condotto uno studio clinico multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 63 soggetti sani con età ≥ 65 anni. Ai partecipanti è stato somministrato placebo (gruppo placebo, N = 31) o capsule probiotiche (*Bifidobacterium bifidum* BGN4 e *Bifidobacterium longum* 1×10^9 UFC; gruppo probiotici, N = 32) per 12 settimane. Le analisi della caratterizzazione metabolomica, globale e mirata, dei campioni di sangue raccolti sono state eseguite utilizzando metodi di risonanza magnetica nucleare e HPLC-MS, sia al basale sia alla fine della sperimentazione. L'analisi microbica intestinale è stata condotta utilizzando il metodo di sequenziamento 16S rRNA. Successivamente, le cellule microgliali BV2 sono state trattate in vitro con acido indolo-3-propionico (IPA) dopo la stimolazione con lipopolisaccaride (LPS) e le cellule neuronali SH-SY5Y sono state trattate con substrati derivanti dalle cellule BV2. Infine, sono stati quantificati i livelli di citochine pro-infiammatorie nelle cellule BV2 e di neurotrofine nelle cellule SH-SY5Y.

Le analisi di profilazione metabolomica hanno mostrato che il consumo di probiotici ha alterato in modo significativo i livelli di metaboliti coinvolti nel metabolismo del triptofano ($p < 0,01$). Tra questi metaboliti, l'IPA prodotto dal microbiota intestinale ha visto un aumento di 1,91 volte nel gruppo dei probiotici ($p < 0,05$) e ha mostrato una relazione significativa con i profili batterici intestinali ($p < 0,01$). Livelli elevati di IPA sono stati anche positivamente associati alla concentrazione di fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) nel siero del gruppo che aveva assunto probiotici ($r = 0,28$, $p < 0,05$), mostrando una tendenza inversa rispetto al gruppo placebo. Inoltre, il trattamento in vitro con IPA ($5 \mu\text{M}$) ha ridotto

significativamente la concentrazione della citochina pro-infiammatoria TNF- α nella microglia attivata ($p < 0,05$). Questi risultati mostrano che l'IPA, prodotto dal microbiota intestinale, svolge un ruolo nella protezione della microglia dall'infiammazione, promuovendo così la funzione neuronale. Questo studio suggerisce che l'IPA è un mediatore significativo che collega l'interazione tra l'intestino e il cervello negli anziani che hanno assunto probiotici (14).

Conclusioni

L'esplorazione è l'atto di ricercare informazioni sul proprio ambiente e trarne risorse. La considerazione del microbiota è passata dall'essere praticamente ignorata dalla comunità scientifica, all'attuale monopolio di gran parte della letteratura scientifica. Da un lato, i progressi nelle tecniche di sequenziamento metagenomico, nella caratterizzazione metabolomica e nella bioinformatica hanno dato un contributo importante nel migliorare le conoscenze sul microbiota. Tuttavia, una buona parte di questo ecosistema rimane inesplorata. Comprendere il funzionamento dei consorzi microbici e della variabilità interindividuale che li caratterizza è essenziale per il progredire delle scienze della salute. Sono pertanto necessari ulteriori sforzi da impiegare nell'esplorazione del microbiota e nello studio degli attivi che possono portarne una modulazione, a vantaggio dell'organismo umano.

Bibliografia

1. <https://oceanexplorer.noaa.gov/explainers/welcome.html>.
2. <https://www.usgs.gov/special-topics/deep-sea-exploration%2C-mapping-and-characterization>.
3. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*. 2016; 28;337-340.
4. Dupont HL, Jiang ZD, Dupont AW, Utay NS. THE INTESTINAL MICROBIOME IN HUMAN HEALTH AND DISEASE. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2020;131:178-197.
5. Baldi A. Urbanizzazione del microbiota: una minaccia per il sistema immunitario? I benefici della biodiversità microbica. *L'Integratore Nutrizionale* 2022;25(5):28-35.

6. Shalon D, Culver RN, Grembi JA et al. Profiling the human intestinal environment under physiological conditions. *Nature*. 2023. 617:581-591.
7. Guzior DV, Quinn RA. Review: microbial transformations of human bile acids. *Microbiome*. 2021;9:140.
8. Han MN, Finkelstein DI, McQuade RM, Diwakarla S. Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease: Current and Potential Therapeutics. *J Pers Med*. 2022;12(2):144.
9. Du Y, Li Y, Xu X et al. Probiotics for constipation and gut microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2022;103:92-97.
10. Houttu N, Makkala K, Saleem WT et al. Potential pathobionts in vaginal microbiota are affected by fish oil and/or probiotics intervention in overweight and obese pregnant women. *Biomed Pharmacother*. 2022;149:112841.
11. Park SH, Lee ES, Park ST et al. Efficacy and Safety of MED-01 Probiotics on Vaginal Health: A 12-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2023;15(2):331.
12. Salvesi C, Silvi S, Fiorini D et al. Impact of a probiotic diet on well-being of healthy senior: THE PROBIOSENIOR PROJECT. *J Appl Microbiol*. 2022;133(5):2941-2953.
13. Asaoka D, Xiao J, Takeda T et al. Effect of Probiotic *Bifidobacterium breve* in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2022;88(1):75-95.
14. Kim CS, Jung S, Hwang GS, Shin DM. Gut microbiota indole-3-propionic acid mediates neuroprotective effect of probiotic consumption in healthy elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial and in vitro study. *Clin Nutr*. 2023;42(6):1025-1033.



**BEHIND
GREAT
SATISFACTION
ARE ALWAYS
GREAT
RAW
MATERIALS**

ECCIPIENTI - GELATINE - SALI MINERALI - LIEVITI DI BIRRA E ARRICCHITI - ANTIOSSIDANTI - AMINOACIDI - ZUCCHERI E DERIVATI - VITAMINE - PROTEINE - FIBRE - ACIDI GRASSI - DOLCIFICANTI - ESTRATTI VEGETALI IN POLVERE - ATTIVI PER CONTROLLO PESO CORPOREO - ATTIVI PER CONTROLLO COLESTEROLO - ATTIVI PER SISTEMA IMMUNITARIO - ATTIVI PER IL SISTEMA OSTEOARTICOLARE - ATTIVI PER IL BENESSERE DEGLI OCCHI - ATTIVI PER IL BENESSERE CARDIOCIRCOLATORIO - ATTIVI PER L'UMORE - ATTIVI ANTISTRESS - ATTIVI PER IL BENESSERE DELLA PELLE - ATTIVI PER LA DIGESTIONE PROTEICA - PEPTIDI DI COLLAGENE IDROLIZZATO

Le materie prime distribuite da Faravelli ti aiutano a raggiungere la formula nutraceutica perfetta, proprio quella che stai cercando: efficace, sicura, innovativa, sostenibile. La formula che rende ogni cliente soddisfatto e felice.

"Accompagniamo con competenza globale e sensibilità locale i nostri partner verso scelte innovative, per formulare il futuro con ingredienti e soluzioni affidabili e sostenibili".



Probiotici: una never ending story

La recente posizione del Regno Unito



B. Bonini • bianca.bonini@avvocatiperlimpresa.it - www.avvocatiperlimpresa.it

In linea con la posizione dell'Unione Europea, l'organismo di autoregolamentazione pubblicitaria inglese – l'Advertising Standards Authority (ASA) – ha recentemente ribadito che il termine “probiotico” deve essere considerato un health claim generico che, come tale, deve essere accompagnato da un health claim specifico, pertinente e autorizzato.

L'orientamento inglese è di fatto coincidente con quello di svariati Paesi europei, ma diverso da quello di altri Paesi, tra i quali, primo fra tutti vi è l'Italia.

Per meglio comprendere il contesto nel quale si colloca questa pronuncia, è opportuno effettuare un seppur breve excursus della disciplina normativa dedicata alla più ampia materia dei claim nutrizionali e salutistici e delle linee guida italiane e francesi sui probiotici, per poi passare successivamente a un'analisi più dettagliata della citata pronuncia dell'Advertising Standards Authority inglese e a una breve disamina dell'attuale panorama europeo.

Il quadro normativo

Il Regolamento (CE) 1924/2006 relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari, anche conosciuto come Regolamento claim, detta la disciplina per tutte quelle indicazioni facoltative che un Operatore del Settore Alimentare (OSA) può impiegare per meglio descrivere le proprietà nutrizionali o salutistiche dei propri prodotti. Il Regolamento in esame definisce le indicazioni sulla salute – o health claim – come

“qualunque indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda l'esistenza di un rapporto tra un categoria di alimenti, un alimento o uno dei suoi componenti e la salute”.¹

Queste indicazioni, oltre a dover rispettare alcune condizioni generali (artt. 3-6), devono altresì soddisfare alcune condizioni specifiche (art. 10).

In particolare, il Regolamento in esame prevede che le indicazioni sulla salute debbano essere espressamente autorizzate dalla Commissione Europea, a seguito di una valutazione tecnico-scientifica dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA); solo a seguito dell'esito favorevole di tale procedura, le indicazioni saranno inserite nella lista dei claim

¹ Art. 2, comma 2, n. 5 Regolamento (CE) 1924/2006.

autorizzati di cui agli articoli 13 (quelli che non si riferiscono alla riduzione del rischio di malattia) e 14 (quelli che si riferiscono alla riduzione del rischio di malattia e allo sviluppo e la salute dei bambini).

Il Regolamento dispone poi che l'OSA possa fare riferimento nella propria comunicazione a "benefici generali" (c.d. claim generici) che suggeriscano che il consumo di un determinato alimento o sostanza nutritiva sia positiva per la buona salute complessiva o per l'aumento del benessere, senza ulteriori dettagli, solamente a condizione che il prodotto contenga un ingrediente/sostanza nutritiva che supporti una indicazione specifica pertinente (ovviamente tra quelle autorizzate ed inserite nella lista), che dovrà figurare accanto o dopo quella generica (vi deve essere una vicinanza visiva tra i due messaggi). Proprio sotto questo profilo, la Commissione Europea ha precisato che l'utilizzo del termine "probiotico" di per sé solo implica un beneficio per la salute e costituisce quindi a tutti gli effetti un claim generico che, come detto, può essere utilizzato solo in presenza di una indicazione sulla salute specifica e autorizzata.²

Tuttavia, come noto, nessuna delle indicazioni sulla salute sottoposte a EFSA relativamente ai singoli microrganismi probiotici è stata considerata scientificamente provata e sono state pertanto tutte respinte dalla Commissione Europea. Ad oggi, quindi, non vi sono in Europa claim specifici autorizzati che possano supportare il claim generico "probiotico".

Le Linee Guida italiane e francesi

Il Ministero della Salute italiano, nel 2011 ha consentito l'uso – sia negli alimenti sia negli integratori alimentari che contengono microrganismi probiotici in determinate quantità e con specifiche caratteristiche – dell'espressione "favorisce l'equilibrio della flora intestinale", ritenendo che non si tratti di un'indicazione sulla salute che debba essere autorizzata ai sensi del Regolamento (CE) 1924/2006.³

Questo approccio è stato reso possibile da un'interpretazione letterale dei pareri dell'EFSA, in cui l'Autorità europea ha affermato che

«“incrementare il numero di un qualsiasi gruppo di batteri” come “aumentare i livelli di microflora benefica” non siano in sé effetti benefici sulla salute”, e inoltre, che affermazioni come “sostenere una microflora intestinale equilibrata” o “influire beneficamente sulla microflora intestinale” potrebbero essere ritenute benefiche per la salute “in caso di una concomitante diminuzione dei microrganismi potenzialmente patogeni”».

Questa posizione italiana è stata a lungo contestata in Europa per le ragioni di cui sopra e, solo recentemente, c'è stata un'apertura in alcuni Paesi europei sull'uso del termine "probiotico" e talora anche del claim "favorisce l'equilibrio della flora intestinale".

Al riguardo, nel mese di dicembre 2022, la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression Des Fraudes (DGCCRF) francese ha pubblicato un comunicato nel quale ammette – a differenza del passato – l'utilizzo del termine "probiotico" come nome di categoria, nell'etichettatura dei soli integratori alimentari a precise condizioni, nonché di poter menzionare la frase "favorisce l'equilibrio della flora intestinale".

La posizione inglese – ASA caso Braincare Ltd

Con decisione del 31 maggio 2023 nel caso G23-1191017 Braincare Ltd, l'ASA inglese ha confermato – post brexit – una posizione in linea con quella dell'Unione Europea, in sostanza precisando che i consumatori mediamente informati intendono il termine "probiotico" come una sostanza che contribuisce alla buona salute generale dell'intestino. Per questa ragione, "probiotico" è considerato un health claim generale che deve essere accompagnato da un health claim specifico, pertinente e auto-

² Guidance on the implementation of Regulation n° 1924/2006 on nutrition and health claims made on foods conclusions of the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health – 14 dicembre 2007.

³ Linee Guida su Probiotici e Prebiotici – revisione marzo 2018.

rizzato (ai sensi dell'Art. 10, par. 3 Reg. (CE) 1924/2006). Nel procedimento in esame l'Autorità inglese ha esaminato – a seguito di segnalazione – la comunicazione commerciale posta in essere dall'azienda Heights sul proprio sito web e sui propri profili social, con particolare riferimento all'utilizzo di espressioni quali

“Smart Probiotic”, “nessuno aveva creato un probiotico progettato specificamente per l'asse intestino-cervello, finché non l'abbiamo fatto noi”, “il primo probiotico al mondo per supportare il tuo intestino e la tua mente”, “il probiotico intelligente” ecc.

La società convenuta si è difesa sostenendo che sul mercato vi è una situazione poco chiara circa la corretta interpretazione del termine “probiotico” e che comunque non intendeva interpretare tale termine come un'indicazione sulla salute specifica o generale.

L'utilizzo di tale termine nei messaggi pubblicitari e nel nome del prodotto, a detta della società, sarebbe coerente con la prassi di mercato diffusa nel settore degli integratori alimentari e, pertanto, si tratterebbe nel caso di una problematica da affrontare a livello dell'intero settore. Inoltre, sebbene sia possibile che soggetti con competenze tecniche considerino il termine “probiotico” come un'indicazione sulla salute, i consumatori sarebbero invece più propensi a interpretarlo come un'etichetta neutra per prodotti alimentari contenenti “batteri amici”. Sulla base di quanto sopra, Heights ha altresì precisato che l'eliminazione del termine “probiotico” dalla propria pubblicità e dal nome del prodotto, avrebbe determinato una posizione di ingiusto svantaggio e squilibrio rispetto ai competitor.

Oltre a ciò, l'azienda ha aggiunto che altri Paesi hanno recentemente consentito l'uso del termine in riferimento a prodotti alimentari che contengono particolari ceppi di batteri ed a condizione che siano soddisfatte determinate condizioni. Su tale base, l'azienda aveva quindi ritenuto probabile che anche le normative inglesi sarebbero cambiate in questo senso.

L'ASA non ha tuttavia condiviso le difese di Heights precisando che, nel contesto delle affermazioni riguardanti l'effetto benefico del prodotto sulla salute dell'intestino,

è probabile che i consumatori intendano “probiotico” come una sostanza che contribuisce alla buona salute generale dell'intestino (e quindi come un claim generico). In relazione alle espressioni pubblicitarie contestate di cui sopra, che si riferivano anche all'immunità, alla salute mentale o al cervello, l'ASA ha poi precisato che queste sarebbero state intese nel senso che l'impatto dichiarato del prodotto sulla salute dell'intestino era accompagnato anche da benefici generali per la salute mentale, cognitiva o immunologica degli utenti. Questa interessante pronuncia si pone in linea con altri due recenti provvedimenti dell'ASA – l'uno precedente relativo a un integratore (A22-1145461 Willys Lyd del 15/3/2021) e l'altro di poco successivo relativo ad un prodotto alimentare in senso stretto e cioè un aceto di sidro di mele (caso A22-1177091 Dochsa Ltd del 7/6/2023) – nell'ambito dei quali l'Autorità ha ribadito che il termine “probiotico” costituisce un claim generico sulla salute e, come tale, non utilizzabile in assenza di un claim specifico autorizzato e pertinente.

Situazione attuale e futuri scenari

A distanza di diversi anni dall'entrata in vigore del Regolamento claim, la situazione appare ancora oggi quanto mai complessa e in costante evoluzione.

A fronte di un atteggiamento rigoroso assunto dall'Unione Europea, da un lato, si sono incardinate prassi di mercato che hanno di fatto legittimato l'utilizzo del termine “probiotico” e, dall'altro, alcuni Paesi hanno (anche di recente) preso posizioni differenti.

L'orientamento inglese – di fatto coincidente con quello dell'UE e di Paesi come la Germania – si pone in contrasto con quello italiano che, come detto, è stato recentemente confermato anche dalla Francia.

Per concludere segnaliamo che, oltre ad Italia e Francia, altri Stati quali Spagna, Repubblica Ceca, Danimarca, Paesi Bassi e Grecia ammettono l'utilizzo di tale denominazione e quasi tutti limitatamente agli integratori.

Si tratta certamente di aperture importanti, che ci si augura possano presto portare a un cambio di rotta anche in Unione Europea.



NUTRACEUTICA

Innovativi per natura

CHR HANSEN

Improving food & health

Linea Powered™ by Chr. Hansen

PROBIOTICI in imballo originale

Bifidobacterium bifidum	UABb-10™	100 (BCFU/g)
Bifidobacterium longum	UABl-14™	100 (BCFU/g)
Lactobacillus acidophilus	UALa-01™	200 (BCFU/g)
Lactobacillus casei	UALc-03™	300 (BCFU/g)
Lactobacillus fermentum	DSM33557	260 (BCFU/g)
Lactobacillus gasseri	UALg-05™	200 (BCFU/g)
Lactobacillus paracasei	UALpc-04™	400 (BCFU/g)
Lactobacillus plantarum	UALp-05™	400 (BCFU/g)
Lactobacillus reuteri	UALre-16™	75 (BCFU/g)
Lactobacillus rhamnosus	DSM33560	360 (BCFU/g)
Lactobacillus salivarius	UALs-07™	200 (BCFU/g)
Streptococcus thermophilus	UAST-09™	400 (BCFU/g)

NUTRACEUTICA s.r.l.

Via Idice 270/1, Monterenzio, BO - Italy

Tel.+39 051 929833 - Fax+39 051 929830

www.nutraceutica.it - ordini@nutraceutica.it



LA NUTRACEUTICA CON NOI È MIGLIORE

ORDINI PERSONALIZZATI

CONSEGNE RAPIDE

QUALITÀ CERTIFICATA

La certificazione aziendale dimostra il nostro impegno ad aderire ad elevati standard di qualità e migliorare continuamente i processi aziendali, aumentando così la vostra fiducia nel marchio e nella qualità dei prodotti e dei servizi offerti. Tutto questo ha un impatto positivo sui vostri prodotti, che acquistano valore e visibilità in un mercato sempre più competitivo.

ISO 22000
BUREAU VERITAS
Certification



N° IT320778



SGQ N°009A, FSMS N° 003I

ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification



N°IT320527



RialPharma

INGREDIENTS SOLUTIONS PROVIDER

Siamo un'azienda di nutraceutica **100% italiana** che da oltre 25 anni sviluppa l'attività con passione, tradizione ed innovazione. Rial Pharma è in grado di offrire un servizio di **ricerca prodotti altamente specialistico**, grazie al nostro rapporto diretto con i produttori che ci permette di ottenere **forniture veloci e personalizzate** per le vostre richieste.

Istituto dell'Autodisciplina Pubblicitaria (IAP)

A cura della redazione di CEC Editore • ai@ceceditore.com

L'Istituto dell'Autodisciplina Pubblicitaria, costituito nel 1966, è l'organismo di controllo della comunicazione commerciale cui aderiscono imprese utenti di pubblicità, agenzie di pubblicità e mezzi. La sua attività si basa sul rispetto del Codice della Comunicazione Commerciale che ha lo scopo di assicurare che la comunicazione commerciale venga realizzata in modo onesto, veritiero e corretto. Opera attraverso il monitoraggio e l'attività del Comitato di Controllo e del Giurì. Svolge la sua attività attraverso la segnalazione di consumatori o di loro associazioni e il monitoraggio svolto dai componenti del Comitato e dalla Segreteria dell'Istituto. Le funzioni di verifica della correttezza della comunicazione sono affidate al Comitato di Controllo che: sottopone al Giurì le comunicazioni commerciali ritenute non conformi, può invitare a modificare la comunicazione commerciale, emette ingiunzioni di desistenza e, su richiesta della parte interessata, esprime pareri preventivi su comunicazioni commerciali non ancora diffuse. Il Giurì, invece, esamina la comunicazione commerciale che gli viene sottoposta, dal Comitato o da aziende, e si pronuncia con decisione definitiva ordinando di desistere immediatamente dalla sua diffusione, in caso di comunicazione commerciale contraria al Codice.

Pronuncia n. 16/2023

Dosaggio tre volte più alto di vitamine B; L'unica formula che combina tutte le 13 vitamine di cui il tuo corpo ha bisogno; "Non hai bisogno di un semplice multivitaminico, ma dell'unico che ti porta oltre

Con il provvedimento del 28 aprile 2023 ha dichiarato che la pubblicità di ... esaminata è contraria all'articolo 2 del Codice di Autodisciplina nei limiti di cui in motivazione.

La ricorrente ... (società che in Italia commercializza alcuni dei più noti integratori alimentari) ha presentato al Giurì un'istanza nei confronti di ... nonché di ... e ... per far dichiarare la contrarietà al Codice di Autodisciplina della pubblicità dell'integratore alimentare

Secondo la ricorrente il filmato contrasta sotto diversi profili con le norme del Codice di Autodisciplina. In primo luogo, la ricorrente si sofferma sull'affermazione riguardante il **"dosaggio tre volte più alto di vitamine B"**. Il messaggio veicolerebbe un'affermazione non vera, come desumibile da documenti allegati dalla ricorrente dai quali emerge come altri prodotti concorrenti possiedano dosaggi di vitamina B analoghi e in ogni caso non così nettamente inferiori rispetto a quelli presenti nel Il claim presenterebbe altresì profili denigratori, poiché porterebbe il consumatore a pensare che i prodotti concorrenti siano meno efficaci.

In secondo luogo, l'affermazione che il ... possiederebbe **«un dosaggio tre volte più alto di vitamine B»** rispetto ai valori nutritivi di riferimento sarebbe in ogni caso smentita dalla

composizione del prodotto indicata sulla confezione: da questa difatti risulta che soltanto 4 delle vitamine appartenenti al gruppo B sono presenti nel prodotto in un dosaggio triplo rispetto ai VNR.

In terzo luogo, la ricorrente evidenzia come nel filmato siano presenti ripetuti claim di unicità riferiti al prodotto, definito come **“l’unica formula che combina tutte le 13 vitamine di cui il tuo corpo ha bisogno e un dosaggio tre volte più alto di vitamine B”**: per questo, si indica al consumatore, **“non hai bisogno di un semplice multivitaminico, ma dell’unico che ti porta oltre”**. Si tratterebbe di affermazioni infondate e la cui veridicità dovrebbe comunque essere dimostrata dalla ..., ai sensi dell’art. 6 CA.

Infine, la ricorrente fa rilevare come nel filmato manchi qualsiasi riferimento all’importanza di una dieta varia ed equilibrata come modo principale per assumere le vitamine **“di cui il tuo corpo ha bisogno”**. In questo senso lo spot si porrebbe in contrasto con l’art. 23 bis, 2° comma, del CA, ai sensi del quale la comunicazione commerciale relativa agli integratori alimentari **«deve essere realizzata in modo da non indurre i consumatori in errori nutrizionali»**, nonché con le disposizioni del legislatore italiano ed europeo. A questo proposito, la ricorrente richiama l’art. 6, 3° comma, del d.lgs. n. 169/2004, che vieta di utilizzare diciture che invitino, in modo esplicito o sottinteso, ad abbandonare una dieta equilibrata per sostituirla con l’assunzione di un certo integratore alimentare, nonché l’art. 10, 2° comma, del regolamento n. 1924/2006/CE, che impone di accompagnare le indicazioni di tipo salutistico con richiami alla necessità di una dieta varia ed equilibrata e di uno stile di vita sano. La ricorrente conclude pertanto chiedendo al Giurì di dichiarare il contrasto della comunicazione commerciale contestata con gli artt. 2, 14, 15 e 23bis del Codice di Autodisciplina.

Il Comitato di Controllo ha presentato le proprie conclusioni in base allo stato degli atti difensivi delle parti e con espressa riserva di variarle all’esito della discussione, chiedendo al Giurì di dichiarare il messaggio contestato dall’istante contrario agli artt. 2 e 23bis del Codice di Autodisciplina e rimettendosi alla decisione del Giurì con riferimento alle richieste formulate ai sensi degli artt. 14 e 15 del Codice.

Il Giurì considera che la pubblicità contestata si incentra sui claim che enfatizzano l’“unicità” degli effetti attribuiti al prodotto, derivante dalla combinazione di **“13 vitamine essenziali”**, **“9 sali minerali”** e un **“dosaggio 3 volte più alto di vitamine B”**. È su questi parametri numerici che, di fatto, viene attirata l’attenzione del consumatore medio del settore di riferimento, evidentemente alla ricerca di un integratore che gli assicuri una pronta ricarica di energia. Ci si sarebbe ben potuti attendere che l’inserzionista evidenziasse la peculiare calibratura degli elementi che compongono la formula del ..., calibratura che dovrebbe valere a distaccare il prodotto reclamizzato rispetto agli altri multivitaminici presenti sul mercato e a legittimare il vanto di unicità. Orbene, oltre al fatto che le specificazioni relative alla composizione del prodotto sono contenute in un super che, come sottolineato dal Comitato di Controllo, è difficilmente fruibile sotto il profilo grafico e contenutistico, il Giurì rileva che lo studio scientifico esibito dalla resistente, seppur condotto con rigore, non sembra essere determinante a tal fine. I risultati ottenuti sono relativizzati nelle stesse conclusioni dello scritto e comunque non appaiono sufficienti o significativi al punto da potersi considerare come prova della asserita unicità della formula. Considerazioni analoghe valgono con riguardo al claim **“l’unico che ti porta oltre”** che, nel contesto comunicazionale complessivo della pubblicità contestata, pare al Giurì assumere un’importanza meno centrale. In sostanza, non può ritenersi raggiunta la dimostrazione della unicità né della formulazione né degli effetti del ... rispetto ad altri prodotti analoghi presenti sul mercato: di qui il giudizio di ingannevolezza della pubblicità contestata che assorbe anche la censura riguardante la violazione dell’art. 23bis. Il Giurì inoltre non ravvisa profili di comparazione o denigratorietà, nei confronti degli altri integratori multivitaminici presenti sul mercato, che possano assumere rilievo autonomo rispetto a quelli di ingannevolezza.

Le contestazioni formulate al riguardo, pertanto, si considerano assorbite dalla censura attinente alla violazione dell’art. 2.

Il Giurì, esaminati gli atti e sentite le parti, dichiara quindi che la pubblicità esaminata è contraria all’articolo 2 del Codice di Autodisciplina nei limiti di cui in motivazione.

THE STARTING POINT INTO THE FINAL PRODUCT



Il tuo **punto di partenza**
per realizzare prodotti destinati
al **benessere delle persone**.

-  Materie prime accuratamente selezionate
-  Ricerca di ingredienti e tecnologie innovativi
-  Servizio di ripartizione e confezionamento
-  Supporto tecnico, regolatorio e commerciale

ACEF Nutraceutica
promuoviamo benessere



ACEF Spa
Via Umbria, 8/14, 29017
Fiorenzuola d'Arda (PC)
Tel. +39 0523 241911 r.a.

www.acef.it



Lifeinu™
L.Rhamnosus GG

FREEDOM PARTNER



Scegli la qualità e l' affidabilità
di *L. rhamnosus* GG

Adatto a
tutti i regimi
alimentari



Halal



Kasher



Non GMO



Vegano



Senza
Lattosio



Senza
Glutine



Gnosis
by Lesaffre

SPECIALE

PEC PHARMA
EDUCATION
CENTER

SPECIALE
**FOOD SUPPLEMENTS
FORUM 2023**
15 Giugno • online

FOOD SUPPLEMENTS E NOVEL FOOD

Novità regolatorie e temi emergenti

TAVOLA ROTONDA: REGOLAMENTO NOVEL FOOD: QUALI PROSPETTIVE E QUALI EVOLUZIONI?

Nel contesto del Food Supplements Forum 2023, organizzato da Lucia Costanzo del Pharma Education Center, si è tenuta una tavola rotonda intitolata “Regolamento Novel Food: quali prospettive e quali evoluzioni?”, moderata da Tiziana Mennini della CEC Editore. L’obiettivo dell’incontro era quello di analizzare le principali criticità legate al regolamento Novel Food, focalizzarsi sullo stato attuale, anche a livello di Commissione Europea (CE), e presentare possibili soluzioni.

Ad aprire la discussione è stato **Renato Minasi**, fondatore di Dialfarm e Presidente onorario di Assointegratori, il quale ha evidenziato le numerose criticità del regolamento risalente al 1997, quando ancora non esisteva una definizione normativa per gli integratori alimentari! Nonostante l’aggiornamento del 2015, le novità introdotte sono state principalmente due: la semplificazione delle procedure di registrazione per gli alimenti utilizzati tradizionalmente da almeno 25 anni nei Paesi extraeuropei e l’eliminazione della pratica di sostanziale equivalenza, che semplificava alcune autorizzazioni. L’iter formale di autorizzazione per i Novel Food è un percorso lungo e complesso, poiché sono rari i casi in cui è possibile fare affidamento sulla letteratura disponibile, e pertanto sono necessari studi specifici di tossicità con tempi e costi elevati. Un altro punto che richiede chiarezza è il metodo accettato per dimostrare l’uso consolidato prima di maggio 1997.

Inoltre, il Decreto Ministeriale del 2012, che elenca le piante ammesse, è stato regolarmente notificato alla CE, valutato e accompagnato da una dichiarazione del Ministero stesso che definiva non Novel Food le piante presenti nell’elenco, poiché utilizzate prima del 1997 nei prodotti di erboristeria. Sorge il dubbio se questa dichiarazione sia ancora presa in considerazione oggi, soprattutto alla luce del fatto che si pone il quesito se gli estratti di tali piante siano o meno considerati Novel Food in base alla concentrazione dell’estratto.

Infine, il Regolamento 456 del 2018 crea incertezze poiché, in base ai risultati delle consultazioni, le domande vengono inviate agli Stati membri in cui si intende commercializzare il prodotto, e tali Stati membri possono autonomamente decidere se un prodotto è o non è considerato Novel Food. Ciò comporta una valutazione autonoma e variegata da parte di alcuni Stati membri, con posizioni molto diverse che generano impatti differenziati.

Ha fatto seguito l’intervento di **Livia Menichetti**, Direttore Generale della European Federation of Associations of Health Product Manufacturers (EHPM), che ha riportato come EHPM abbia instaurato un dialogo proattivo e trasparente con la Commissione Europea.

Infatti, EHPM ha condiviso in più occasioni le preoccupazioni e le difficoltà incontrate dalle aziende del settore degli integratori alimentari rispetto al Regolamento Novel Food. La CE ha riconosciuto tali criticità come per esempio quella del reperimento di prove di consumo antecedenti al 15 maggio 1997, data antecedente alla definizione stessa di integratore alimentare stabilita dalla Direttiva 46 del 2002. Un'altra questione dibattuta riguarda la definizione di "prove di consumo". Spesso, infatti, le interpretazioni nazionali differiscono da Stato a Stato, creando incertezza giuridica tra gli Stati Membri dell'UE, che crea difficoltà alla libera circolazione delle merci all'interno del mercato unico Europeo. L'EHPM ha istituito una task force che intende affrontare tali tematiche e coordinare una tempestiva risposta alle richieste dati e ai dossier in corso e proporre soluzioni concrete alle criticità al fine di trovare un compromesso che garantisca certezza giuridica e il pieno funzionamento del mercato unico UE.

Nel mese di aprile scorso, l'EHPM ha organizzato un evento a Bruxelles al quale hanno partecipato i rappresentanti della CE che hanno mostrato grande disponibilità nel condividere ultimi sviluppi e rispondere alle domande delle aziende.

È quindi intervenuta in discussione l'avvocato **Valeria Pullini**, la quale ha formulato osservazioni in ordine alla valenza degli interventi normativi nazionali in tema di integratori alimentari – e alla relativa applicazione da parte dei privati – in rapporto alla disciplina normativa dell'UE in materia di Novel Food, in particolare avuto riguardo ai presupposti dell'obbligo di verifica dello *status* di nuovi alimenti di ingredienti e/o alimenti prima ed ai fini della relativa immissione in commercio. Inoltre, con specifico riferimento ai casi nei quali un alimento sia da considerarsi Novel, è stata posta l'attenzione sull'art. 3, paragrafo 2, lettera a), del Reg. (UE) n. 2283/2015, in base al quale è attribuita la qualifica di Novel Food a un alimento laddove siano soddisfatte due condizioni:

1. l'alimento non deve essere stato utilizzato "in misura significativa per il consumo umano nell'Unione prima del 15 maggio 1997";
2. deve rientrare in almeno una delle categorie di cui ai punti da i) a x) della medesima norma.

In particolare, a fronte di un nuovo processo produttivo non usato per la produzione di alimenti nell'Unione prima del 15 maggio 1997, un alimento si considera Novel qualora tale innovazione produttiva comporti cambiamenti significativi nella composizione o nella struttura dell'alimento stesso, in grado di incidere sul suo valore nutritivo, sul metabolismo o sul tenore di sostanze indesiderabili (v. categoria di cui al punto viii).

Tali condizioni devono sussistere cumulativamente (v. sentenza "Davitas" della Corte di Giustizia dell'Ue del 9 novembre 2016 in causa C-448/14), nel senso che la prima condizione, attinente alla mancanza d'uso significativo per il consumo umano nell'Ue prima del 15.5.1997, è necessaria ma non sufficiente ai fini della configurazione dell'alimento come Novel Food, dovendo l'alimento stesso ricadere anche in almeno una delle categorie sopra considerate. È quindi importante leggere le condizioni imposte dal regolamento congiuntamente, tenendo conto di tutti i requisiti.

Rita Pecorari (amministratore della Linneus consulting, società di consulenza tecnico-regolatorio nel settore degli integratori alimentari, cosmetici e dispositivi medici) ha illustrato come sia fondamentale la caratterizzazione quali-quantitativa di un estratto botanicals attraverso le più recenti e sofisticate tecniche analitiche. Soltanto attraverso il confronto dei profili cromatografici fra estratti tradizionali ed estratti innovativi si può dimostrare se effettivamente esistono differenze sostanziali. Ed inoltre studi di bioaccessibilità, ci permettono di verificare se eventuali cambiamenti di biodisponibilità comportino cambiamenti sul metabolismo o sulla formazione di sostanze o metaboliti indesiderati tali da classificare l'estratto "innovativo" un Novel Food, altrimenti non necessariamente estratti effettuati con metodi diversi da quelli tradizionali rendono questi ultimi nuovi alimenti. Nel caso di dubbi, come già anticipato, si può chiedere all'autorità di competenza di uno stato membro tramite una domanda ai sensi del Regolamento (UE) 459/2018. Tale richiesta prevede la stesura di un piccolo dossier in cui vengono specificate le caratteristiche del nostro estratto ed eventuali differenze che non comportano però cambiamenti sostanziali.

Se tale documentazione è considerata esaustiva (ad oggi purtroppo con grande difficoltà si riescono a convincere le autorità nazionali) lo status “not Novel Food” viene ufficializzato attraverso la pubblicazione nella lista della Commissione europea denominata “consultation process on Novel Food status” scaricabile al seguente link: https://food.ec.europa.eu/safety/novel-food/consultation-process-novel-food-status_en.

Maria Daglia (professoressa di Nutraceutica presso il Dipartimento di Farmacia dell’Università di Napoli Federico II) ha presentato il punto di vista dell’Università, sia relativamente alla Ricerca applicata nell’ambito della Nutraceutica sia della Terza Missione, finalizzate entrambe a ottenere risultati innovativi che possono essere utilizzati dalle Aziende per l’immissione sul mercato di nuovi integratori alimentari. Nel mercato degli integratori, l’innovazione è fondamentale per la crescita e i nuovi prodotti devono avere come prerequisiti la sicurezza e l’efficacia e devono anche rispondere ai principi di ecosostenibilità, che sono ormai una priorità per i consumatori e anche per molte aziende. Nell’ultimo decennio, la ricerca applicata condotta a livello universitario si è focalizzata sullo sviluppo di nuovi prodotti ottenuti a partire da materie prime locali, utilizzando come fonti anche sottoprodotti dell’industria agroalimentare (in un’ottica di promozione di un’economia circolare, oggi considerata una soluzione per contribuire a raggiungere l’obiettivo climatico dell’accordo di Parigi del 2015), attraverso nuovi processi tecnologici ecosostenibili che comportano un minore consumo di energia e, più in generale, di risorse.

È importante che la legislazione sul Novel Food tenga conto di questa evoluzione delle tecniche e delle conoscenze scientifiche e si allinei alle nuove esigenze dell’agenda della sostenibilità. Tuttavia, al momento, stante il quadro regolatorio attuale, molte aziende non sono incentivate ad adottare nuove strategie produttive a causa delle preoccupazioni legate ai costi e ai tempi delle procedure previste dal regolamento per l’autorizzazione di un Novel Food.

Angelo Di Muzio (Presidente nazionale della Federazione Erboristi Italiani) ha ribadito che ci sono delle criticità che andrebbero sottoposte a un tavolo tecnico, con gli organi tecnici del Ministero della Salute, per dare risposte a queste tematiche.

Sulla questione irrisolta della definizione ufficiale di “alta concentrazione” è ritornato Luca Cornioli (Biokyma), punto sottolineato ulteriormente da Giovanni Appendino intervenuto in discussione.

In conclusione, dopo aver sviscerato puntualmente le molte criticità del regolamento Novel Food, e si è giunti all’auspicio che, per affrontare questa sfida, sarebbe utile avviare un tavolo tecnico con la guida degli esperti del Ministero, coinvolgendo le associazioni dei produttori. L’Italia, che rappresenta un terzo del fatturato del mercato europeo degli integratori, potrebbe svolgere un ruolo di leadership e coordinare un lavoro congiunto tra gli Stati membri per promuovere il cambiamento e favorire la crescita futura del mercato, sostenendo l’evoluzione scientifica e le richieste di sostenibilità, come ribadito da Maria Daglia.

ABSTRACTS DELLE COMUNICAZIONI DEL FOOD SUPPLEMENTS FORUM 2023

Sessione I IL SETTORE DEI FOOD SUPPLEMENTS IN ITALIA E IN EUROPA: SPUNTI DI RIFLESSIONE

Scenario italiano del settore Food Supplements tra successi e incertezze

Luigi Corvi • Unifarco

La dimensione del mercato è in crescita ed il canale principale a valore è rappresentato dalla Farmacia con un trend in crescita, ma anche gli altri player sono comunque presenti con dati importanti, come parafarmacie, supermercati e iper-corner e supermercati e iper no corner; anche e-commerce che sta crescendo in tutti i settori del commercio, ha raggiunto gli altri canali come percentuale. Se valutiamo il mercato a volumi, notiamo la dimensione con 300 milioni di confezioni e se dividiamo i pezzi per la popolazione abbiamo che un italiano nel corso della sua vita consuma 5,6 pezzi all'anno. In termini di categorie da sottolineare che i prodotti anti tosse e gola, hanno avuto una ripresa fortissima nel 2022 per effetto post Covid, e anche i probiotici sono una categoria molto rappresentata. Anche i primi mesi del 2023, si conferma un andamento simile con un trend stabile e un leggero flat sull'e-commerce. Punti di forza del settore: siamo i leader in termini di produttori e consumatori in Europa, abbiamo una forte competenza e attenzione dei farmacisti e dell'industria attraverso l'informazione tecnico-scientifica. Punti di debolezza sono legati alle tematiche dei Novel Food e dei trend regolatori dei vari dossier (per esempio, monacolina, berberina), la scarsa omogeneità regolatoria europea con forti differenze da Paese a Paese con limiti quindi nell'esportazione; inoltre, abbiamo anche incertezza nella fornitura delle materie prime (shortage), problema comune che mette in difficoltà le aziende; l'invecchiamento della popolazione, l'interesse al benessere delle persone sono punti di forza. Le minacce sono inflazione con diminuzione del potere di acquisto, l'aumento del costo delle materie prime e quindi dei prodotti, collegato al caro energia e alla frammentazione dei canali di vendita.

Il panorama regolatorio europeo: sfide attuali e future

Livia Menichetti • Direttrice Generale EHPM

La presentazione si apre analizzando il "fattore percezione", fondamentale per comprendere il panorama regolatorio. Infatti, tale percezione ha un impatto concreto sull'approccio adottato dalle autorità nazionali ed europee con conseguenze sui diversi dossier. Comprenderne le cause è quindi fondamentale per affrontare proattivamente e concretamente le sfide attuali e future.

In seguito, si passa ad analizzare i principali dossier in corso riguardo gli integratori alimentari a livello europeo:

- Attuazione del Regolamento (CE) 1925/2006, Articolo 8: affrontando in particolare i dossier sui derivati dell'idrosiantracene, sulle catechine del tè verde, sulle monacoline da riso rosso fermentato, sull'acido alfalipoico, e i nuovi dossier recentemente aperti: sul finocchio dolce e amaro, sull'acido idrossicitrico, e sulla berberina.
- Attuazione del Regolamento Nuovi Alimenti (2015/2283): sottolineando i principali elementi problematici a livello nazionale ed europeo e i dossier affrontati attualmente in corso.
- Definizione dei livelli massimi di vitamine e minerali: fornendo informazioni sul contesto, sugli ultimi sviluppi e sulle prossime tappe di questa iniziativa prioritaria della Commissione Europea.

- Approccio all'uso del termine "probiotici": presentando l'ultimo sviluppo proveniente dalla Francia per questa categoria merceologica in forte crescita nel mercato europeo ma ostacolato da un approccio restrittivo del regolatore europeo.
- Altri dossier, in particolare la proposta della Commissione Europea di Regolamento sugli imballaggi e rifiuti derivati. Per ciascuno di questi dossier, la strategia e le azioni di EHPM e i suoi membri sono presentate.

Valore legale delle liste delle piante ammesse negli integratori alimentari: gli interventi normativi nazionali in rapporto con il regolamento sui Novel Food

Valeria Pullini • Avvocato, Studio legale Avv. Valeria Pullini

Recentemente il *Pelargonium sidoides* DC radix è stato annoverato nell'elenco dei Novel Food ai sensi del Reg. (UE) n. 2283/2015, a esito di una consultazione ex Reg. (UE) n. 456/2018 attivata dopo circa 25 anni di uso e consumo in UE della detta pianta, impiegata quale ingrediente negli integratori alimentari in virtù dell'autorizzazione all'uso originariamente conferita da un Decreto belga del 29 agosto 1997, successivamente confermata, sempre dal Belgio, con il Regio Decreto del 24 gennaio 2017 e ancora con il Regio Decreto del 31 agosto 2021. In Italia, il "vecchio" allegato 1 del DM 9 luglio 2012, contenente la lista di piante ammesse all'uso negli integratori a livello nazionale, veniva integrato e modificato dall'allegato 1 bis al DM 27 marzo 2014, contenente la lista comune di piante, compreso il *Pelargonium sidoides* DC radix, messa a punto nell'ambito del progetto di cooperazione cd. BELFRIT, realizzato con la Francia e, per l'appunto, il Belgio; successivamente, il Ministero della Salute adottava, nella riunione del 17 gennaio 2017, una nuova lista unica di piante ammesse all'impiego negli integratori. Con riferimento alla permanenza del *Pelargonium sidoides* DC radix in tale elenco, nulla è cambiato nemmeno successivamente, con la modifica al DM del 10 agosto 2018, apportata con l'approvazione del DM 9 gennaio 2019 recante "Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali". Ciò nonostante, l'epilogo è quello sopra indicato. La vicenda ha generato e genera una serie di osservazioni in ordine alla valenza degli interventi normativi nazionali – ad alla relativa applicazione da parte dei privati – in rapporto alla disciplina normativa dell'UE in materia di Novel Food, in particolare avuto riguardo ai presupposti dell'obbligo di verifica dello status di nuovi alimenti di ingredienti e/o alimenti prima e ai fini della relativa immissione in commercio, tenuto conto dei principi fondamentali del legittimo affidamento e della buona fede.

Estratti multi-e monocomponente: aspetti analitici, regolatori e di attività

Giovanni Appendino • Dipartimento di Scienze del Farmaco, Novara

La maggior parte degli integratori alimentari sono di origine vegetale e sono costituiti da estratti, o loro frazioni, sviluppati per ricapitolare le proprietà benefiche di una pianta edule o medicinale. Il ricorso agli estratti permette di superare varie criticità (stagionalità, variabilità fitochimica, presenza di composti problematici dal punto di vista tossicologico) associate al consumo "salutistico" delle loro matrici vegetali di origine. Gli estratti utilizzati come integratore sono in genere miscele complesse, e risulta evidente come il concetto di "principio attivo" rappresenti una semplificazione sovente grossolana. Un estratto è infatti un sistema complesso, la cui caratterizzazione fitochimica permette di garantire la costanza di composizione essenziale per la riproducibilità della sua azione biologica ma che, allo stesso tempo, deve tener presente la variabilità di composizione della fonte vegetale. Documentazione di attività e status regolatorio pongono poi una serie di problematiche di difficile soluzione in un'ottica strettamente farmaceutica basata sul miglioramento di uno stato patologico. Ottimizzazione della salute e benessere, diversamente da uno stato patologico, sono infatti concetti sfumati per i quali non esistono scale oggettive di misura, e che risulta non semplice associare ad un profilo di composizione complesso come quello degli estratti botanici.

Sessione II

MATERIE PRIME: ASPETTI REGOLATORI E IMPATTO SUL SETTORE

Regolamento 2006/1881 sui tenori massimi dei contaminanti: punti critici e prospettive future

Concetta Boniglia, Augusto Pastorelli • Istituto Superiore di Sanità

Il Regolamento 2006/1881, relativo ai tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari è stato abrogato e sostituito dal Regolamento (UE) 2023/915 del 25 aprile 2023, in considerazione delle già numerose e sostanziali modifiche subite e delle diverse nuove modifiche rese necessarie. In questo Regolamento (art. 1) è riportata, tra le altre definizioni, quella di “alimento” così come già definito dal Regolamento (CE) N. 178/2002. Per “alimento” (o “prodotto alimentare”, o “derrata alimentare”) si intende qualsiasi sostanza o prodotto trasformato, parzialmente trasformato o non trasformato, destinato a essere ingerito, o di cui si prevede ragionevolmente che possa essere ingerito, da esseri umani. Gli integratori alimentari (IA) sono alimenti in quanto definiti dalla normativa di settore (Direttiva 2002/46/CE, attuata con il decreto legislativo 21 maggio 2004, n. 169.) come: “prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate” e, come tali sono soggetti a tutte le norme in materia di sicurezza degli alimenti. Gli IA possono contribuire al benessere ottimizzando lo stato o favorendo la normalità delle funzioni dell’organismo con l’apporto di nutrienti o altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico e, solitamente presentati in piccole unità di consumo come capsule, compresse, bustine, flaconcini e simili. In base alla loro destinazione d’uso gli integratori comprendono un’ampia categoria di prodotti.

In ragione delle peculiarità associate alla destinazione d’uso, alla formulazione (selezione, provenienza, trasformazione e qualità materie prime e ingredienti), alla reperibilità (commercio tradizionale/e-commerce), gli IA rappresentano una categoria estremamente eterogenea di prodotti e sono oggetto di attenzione nell’ambito della sicurezza alimentare. Esistono infatti alcune criticità che necessitano un adeguato percorso di valutazione scientifica del rischio, in particolare per quanto riguarda i seguenti aspetti:

- l’impiego di materie prime provenienti da aree di produzione critiche in termini di contaminazione;
- l’impiego di materie prime in forma trasformata (polvere e/o estratti);
- l’impiego di materie prime ottenute per via naturale e/o sintetica (impurezze);
- modalità di preparazione (estrazione, miscelazione, conservazione, distribuzione).

Nel regolamento sono riportati i tenori massimi di alcuni contaminanti previsti negli IA in generale e ove del caso, in alcune categorie specifiche di IA. Per esempio, è riportato il tenore massimo di citrinina negli integratori a base di riso rosso fermentato e quello degli alcaloidi pirrolizidinici negli integratori a base di preparazioni botaniche e a base di poline e il tenore massimo di cadmio, piombo e mercurio per gli integratori alimentari in generale.

La recente attuazione di tale regolamento richiederà una valutazione complessiva dell’impatto sulla filiera di produzione degli IA coinvolgendo tutti i soggetti interessati. In particolare, per quanto riguarda i prodotti trasformati e l’impiego di talune materie prime come ingrediente. Dovranno essere valutati in aspetti relativi ai tenori massimi qualora nell’allegato I del regolamento non siano stabiliti dati specifici a livello di Unione per gli alimenti essiccati, diluiti, trasformati o composti (vale a dire costituiti da più di un ingrediente). Dovrà essere infine previsto, al pari di altre sperimentate situazioni, un piano nazionale di coordinamento per il monitoraggio e controllo della filiera.

Dietro il sipario della compliance: la gestione della conformità fra normative e loro applicazioni operative- il caso ossido di etilene relativo ai botanicals

Paola La Mendola • RA Manager, GIELLEPI

Dopo la descrizione del Regolamento 396/2005 e ss.mm si elencano le zone grigie della legislazione, che lasciano aperto il campo all'interpretazione e alla responsabilità dell'OSA nel campo della sicurezza e della compliance.

Vengono affrontati temi come le diversità fra le specie botaniche citate nel regolamento e quelle ammesse negli integratori alimentari in Italia, il dubbio relativo all'utilizzo di alcuni limiti massimi di residui (LMR), la mancanza di strumenti normativi che avrebbero invece dovuto essere presenti e tutt'ora mancano e la complessità nel confrontare risultati analitici da laboratori differenti.

In particolare, si esamina il tema della conformità dei prodotti nel rispetto dei limiti di sostanze come ossido di etilene e 2-cloroetano, esemplificando le differenze interpretative esistenti fra gli Stati Membri, alcuni esempi virtuosi a cui riferirsi e si valutano le possibili soluzioni di autoregolamentazione del comparto.

TAVOLA ROTONDA: SFIDE E PROSPETTIVE FUTURE PER IL SETTORE NUTRACEUTICO DELLE MATERIE PRIME

Moderatore: **Alessandro Taddei** • BIOFARMA GROUP

Concetta Boniglia • ISS

Paola La Mendola • GIELLEPI

Giuseppe Palmiotto • NUTRACEUTICA

Augusto Alberto Pastorelli • ISS

Sessione III IL DILEMMA NOVEL FOOD O NOT NOVEL FOOD

Status quo regolatorio e proposta di nuovi approcci (fast track) per la registrazione di un Novel Food

Rita Pecorari • Linneus Consulting STP

Il Regolamento (UE) 2015/2283, relativo ai nuovi alimenti, in gergo Novel Food, che abroga il vecchio regolamento n. 258 del 1997, sta diventando impattante per molte materie prime provenienti dal mondo naturale ottenute attraverso processi innovativi o da sottoprodotti della lavorazione di materiale vegetale come le acque di vegetazione della spremitura delle olive, bucce di arancia e uva e così via.

Alla domanda se tali ingredienti erano già presenti sul mercato prima del maggio 1997 spesso e volentieri si deve rispondere "NO" e quindi è possibile che ricadano nel campo di applicazione del Regolamento "Novel Food".

In molti casi il dubbio scatta anche dopo diversi anni di impiego in alimenti come integratori alimentari e commercializzati in Italia e in Europa. In tali casi come procedere? Esistono delle procedure "Fast track"?

La norma non prevede procedure semplificate ma la stesura del dossier, ai sensi del Reg. 2283, potrebbe essere semplificata se disponibili dei dati di sicurezza sul consumo dell'ingrediente in valutazione. Inoltre, è possibile effettuare una

“consultation” ai sensi del Reg. (UE) 456/2018 che dimostra che il processo anche se innovativo non ha comportato cambiamenti significativi nella composizione o nella struttura dell'ingrediente tali da incidere sul suo valore nutritivo, sul metabolismo o sul tenore di sostanze indesiderabili.

In entrambi i casi è necessario conoscere il proprio estratto e/o ingrediente in particolare il processo produttivo e la caratterizzazione quali-quantitativa. Fondamentale infatti diventa la conoscenza di ciò che si impiega partendo dalla definizione precisa dell'ingrediente così da non generare errori interpretativi che poi legalmente possono far sorgere dei dubbi che si ripercuotono in atti normativi penalizzanti per l'azienda sia da un punto di vista applicativo che economico (vedi caso Curcumina/Curcuminoidi).

Integratori alimentari a base di botanicals: studi preclinici e clinici

Maria Daglia • Università di Napoli Federico II

L'immissione in commercio in Europa di un integratore alimentare è vincolata dal fatto che gli ingredienti di cui è costituito siano ammessi dalla Legislazione europea e nazionale vigente, e in particolare, ai sensi del Regolamento UE 2015/2283 sui Novel Food, siano sicuri, vantando una storia di consumo consolidato prima del 15 maggio 1997. Diversamente, per le proprietà nutritive o fisiologiche che un integratore alimentare, al pari di qualsiasi altra tipologia di alimenti, può svolgere, per l'immissione in commercio non sono richieste prove di efficacia, a meno che l'Operatore del Settore Alimentare (OSA) voglia rivendicare, su base volontaria, un claim relativo agli effetti sulla salute o sulla riduzione di un fattore di rischio di malattia, ai sensi del Regolamento CE 1924/2006.

Anche se non obbligatoria per gli alimenti, l'esecuzione di studi preclinici in vitro e in vivo su animali a fini sperimentali e studi clinici, è molto importante in quanto permette di acquisire informazioni sull'efficacia nutritiva o fisiologica dell'integratore alimentare, immettendo sul mercato prodotti in grado di aiutare il consumatore a mantenere l'equilibrio “omeostatico” di una determinata funzione dell'organismo, che non sia deteriorata in senso patologico, o a dimostrare la riduzione di un fattore di rischio di malattia.

Nel suo intervento, Maria Daglia, professoressa ordinaria di Nutraceutica presso il Dipartimento di Farmacia della Scuola di Medicina e Chirurgia dell'Università di Napoli Federico II, ha trattato delle diverse tipologie di studi che si possono condurre sugli alimenti e, in particolare, sugli integratori alimentari a base di botanicals, a partire dagli studi di bioaccessibilità e biodisponibilità in vitro fino ad arrivare alla progettazione di trial clinici ai sensi della Legislazione vigente e delle Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari emanate dal Ministero della Salute e aggiornate nel novembre 2018.

Per quanto riguarda gli studi clinici, sono state delineate le caratteristiche fondamentali che uno studio interventistico, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, deve avere, precisando sia le caratteristiche comuni agli studi condotti sui farmaci (eticità, quesito posto dallo studio, disegno sperimentale, determinazione della numerosità del campione di popolazione ecc.) sia quelle peculiari per gli integratori alimentari (popolazione target, outcome dello studio ecc.).

La relazione si è conclusa con l'esame delle ricadute pratiche derivanti dallo svolgimento delle ricerche precliniche e cliniche. Conoscere la bioaccessibilità e la biodisponibilità di un nutriente o di una sostanza ad attività fisiologica permette di formulare al meglio un integratore alimentare, di predire i possibili effetti sistemici della molecola o dei suoi prodotti di metabolizzazione o degradazione, di formulare ipotesi sul meccanismo d'azione, così come lo svolgimento di studi clinici permette di avere informazioni sull'efficacia e la tollerabilità del prodotto oggetto di studio e comunicare agli operatori sanitari in modo scientificamente corretto i risultati delle ricerche cliniche attraverso pubblicazioni su riviste specializzate del settore.

TAVOLA ROTONDA: REGOLAMENTO NOVEL FOOD: QUALI PROSPETTIVE E QUALI EVOLUZIONI?Moderatore: **Alessandro Taddei** • BIOFARMA GROUP**Concetta Boniglia** • ISS**Paola La Mendola** • GIELLEPI**Giuseppe Palmiotto** • NUTRACEUTICA**Augusto Alberto Pastorelli** • ISS**Sessione IV****SOSTENIBILITÀ, ECONOMIA CIRCOLARE E IMPATTO AMBIENTALE****Economia circolare e sostenibilità: tra misure attuali e strategie future****Francesco Baggiani** • C&P Engineering

La sostenibilità è sempre più presente al centro delle scelte aziendali: l'Agenda 2030 e le normative europee stanno guidando la transizione verso un modello di sviluppo economico che ha come obiettivo, non solo redditività e profitto, ma anche progresso sociale e salvaguardia dell'ambiente. Per tale motivo è bene conoscere e capire come muoversi nella transizione.

Tra i 17 obiettivi di sviluppo sostenibile (SDG) sono rilevanti il 7 e il 12 che affrontano tematiche di sicuro impatto aziendale come energia e produzione sostenibile. Tematiche come il costo dell'energia, la produzione di energia rinnovabile, l'efficientamento energetico e l'economia circolare saranno oggetto del bilancio di sostenibilità, mandatorio per molte aziende dal 2025, ma già applicato volontariamente da moltissime realtà come amplificatore di visibilità e di innovazione.

Con il Green Deal, la Commissione Europea ha posto l'obiettivo di far diventare l'Europa il primo continente ad impatto climatico zero entro il 2050. Con tale strumento si vuol portare al centro delle politiche comunitarie anche l'economia circolare, passando dall'economia lineare ad un sistema circolare di consumi e di produzione, dove il rifiuto debba essere minimizzato e valorizzato in modo intelligente ed efficiente.

Gli adempimenti europei e italiani sono numerosi e complessi ed è quindi necessario saper quali potrebbero essere gli sviluppi futuri e quali effetti prevedere sulle proprie scelte aziendali.

PROBIOSET®



Nutratrade

YOUR TRUST IS OUR SUCCESS®

www.nutratradesrl.com

PROBIOSET®

PROBIOTICO + SUPPORTO CLASSICO

OPPURE

PROBIOTICO + PREBIOTICO



Nutratrade

YOUR TRUST IS OUR SUCCESS®

www.nutratradesrl.com

- ✓ PREMIX TAYLOR-MADE
- ✓ VEGAN OK
- ✓ ALLERGEN-FREE
- ✓ DISPONIBILI ANCHE TINDALIZZATI
- ✓ STUDI DI STABILITÀ DISPONIBILI
- ✓ TEST DI TOLLERANZA AL pH ACIDO E BASICO
- ✓ PRODUTTORE CERTIFICATO GMP, KOSHER E HALAL

DIGITAL EDITION

COMPANY PROFILE

La tua brand identity



La guida alle aziende del settore
cosmetico e nutraceutico
in formato DIGITALE*

PARTECIPA ANCHE TU!

*Pagina personalizzata sul sito www.ceceditore.com visitabile gratuitamente.

QR CODE personalizzato per ogni singola pagina, disponibile sui numeri della rivista.

Per maggiori informazioni: info@ceceditore.com

ExceptionHYAL[®] Relief

Lo spettro completo di ialuronani per il benessere e la funzionalità gastroesofagea

ROELMI HPC

ROELMI HPC è un'azienda italiana specializzata nella ricerca e innovazione in ambito nutraceutico e cosmetico. Grazie alla lunga esperienza di settore, offre un'ampia selezione di ingredienti, ponendosi come partner ideale e supportando i propri clienti con qualità ed efficacia testata. Gli ingredienti sono sviluppati con rigore scientifico e tecnico e testati in vitro e clinicamente. ROELMI HPC è strettamente impegnata nel collegare la scienza agli attivi nutrizionali per il miglioramento della salute umana e del benessere sostenibile. Tutte le linee di prodotti e le tecnologie seguono il programma NIP[®] (Nature is People), basato sul rispetto dell'ambiente, la protezione della biodiversità e l'uso di risorse sostenibili.

S. Zanzottera
Marketing Manager
stefania.zanzottera@roelmihpc.com

I disturbi gastrointestinali sono tra i più comuni a livello mondiale: ne soffre circa un terzo della popolazione.

Una tra le patologie più diffuse è la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD, Gastro-Esophageal Reflux Disease), sindrome clinica costituita da un complesso di sintomi il cui fattore determinante è il reflusso gastroesofageo causato dal cattivo funzionamento del cardias, valvola posta tra esofago e stomaco che ha la funzione di impedire che il contenuto gastrico torni nell'esofago. Il reflusso gastroesofageo può presentarsi sotto varie forme, alcune anche insospettabili. Il primo e più diffuso sintomo è la sensazione di bruciore di stomaco che compare all'altezza dello sterno (cosiddetta piroisi retrosternale), in corrispondenza della parte superiore centrale dell'addome. È una condizione che colpisce circa il 10-20% della popolazione in Europa, ma è meno frequente nelle popolazioni asiatiche. In Italia colpisce circa il 36,8% con soggetti affetti da bruciore di stomaco (1). A questo bruciore può accompagnarsi un dolore sempre localizzato in quest'area. Tipico del reflusso è inoltre il rigurgito acido (ovvero percezione di liquido amaro o acido in bocca) che può arrivare fino alla gola provocando un intenso bruciore.

Recenti studi hanno sottolineato come il reflusso gastroesofageo possa provocare dolori alla testa e alla mandibola e causare un'influenza negativa sull'efficienza di quest'ultima dal punto di vista della masticazione oltre che a problemi di deglutizione. Il reflusso potrebbe anche provocare mal d'orecchio, sinusite, otite media o difficoltà respiratorie, con manifestazioni che sono molto simili all'asma. Attualmente sono disponibili diversi trattamenti farmacologici, con differenti meccanismi di azione: (a) antiacidi che, neutralizzando l'acido nello stomaco, hanno un'azione sintomatica rapida ma non una risoluzione definitiva, non essendo in grado di riparare le erosioni della mucosa esofagea (esofagite); (b) farmaci che riducono la produzione di acido – cosiddetti H2-antagonisti – con effetto più duraturo rispetto agli antiacidi; (c) farmaci che bloccano la produzione di acido: gli inibitori della pompa protonica con un'azione iniziale un po' più lenta rispetto agli H2-antagonisti ma con effetti benefici per le erosioni a livello dell'esofago; (d) farmaci procinetici per migliorare lo svuotamento gastrico, ma non esenti dal presentare effetti indesiderati in una piccola percentuale di casi. Oltre all'approccio farmacologico esiste un'ampia gamma di integratori alimentari volti a lenire la sintomatologia del

reflusso gastroesofageo. Tra questi possiamo annoverare prodotti a base di malva, sodio alginato, magnesio alginato e acido ialuronico. Gli ialuronani esercitano diverse attività biologiche, legate allo specifico peso molecolare. Le proprietà antinfiammatorie e antiossidanti, la biodisponibilità e la resistenza enzimatica variano infatti in funzione della lunghezza dei polimeri (2). Ai fini dell'attività biologica, è quindi importante garantire la disponibilità di un ampio range di pesi molecolari, così da mimare l'effettiva fisiologia dei tessuti. ROELMI HPC dopo anni di ricerca e produzione ha sviluppato la linea di sodio ialuronato *Full Spectrum* che, attraverso una fine modulazione dei parametri di fermentazione, permette di ottenere uno spettro di pesi molecolari di sodio ialuronato ottimizzato per applicazioni specifiche. ExceptionHYAL® Relief è la proposta di ROELMI HPC per favorire il benessere e la funzionalità gastroesofagea, nonché contrastare efficacemente, i sintomi del reflusso acido. L'ingrediente è distribuito in Italia da AMITA HEALTH CARE Italia.

Composizione e Specifiche tecniche

La tecnologia *Full Spectrum* consiste in una particolare modulazione del processo di biofermentazione, dove in fasi specifiche vengono implementate precise variazioni tecniche (agendo su temperatura, pressione e durata).

Le molecole di HA così ottenute vengono poi studiate per ottenere una composizione di pesi molecolari specifica, comprensiva di uno spettro di diversi pesi molecolari, variabile da 20 a 3000 kDa.

Mantenendo la stessa composizione sia chimica che fisica del sodio ialuronato standard, la tecnologia *Full Spectrum* permette di ottenere un ingrediente che differisce completamente per efficacia biologica non essendo legato a uno specifico peso molecolare: solitamente il sodio ialuronato standard è caratterizzato da un picco di distribuzione stretto, mentre la tecnologia *Full Spectrum* dimostra un'impronta digitale complessa, caratterizzata da una gamma di picchi specifici che riflettono una gamma più ampia di pesi molecolari (Figura 1).

La tecnologia *Full Spectrum* di ROELMI HPC permette, infatti, di ottenere un complesso di pesi molecolari differenti che lavorano sinergicamente tra loro, come avviene normalmente nel corpo umano e nei diversi distretti corporei, consentendo una più sottile modulazione dei processi fisiologici e una maggiore efficacia biologica rispetto al sodio ialuronato standard (3).

ExceptionHYAL® Relief è un sodio ialuronato con buona purezza ($\geq 95\%$), contenente la sua componente base di acido glucuronico in buone quantità ($\geq 46\%$).

L'acido glucuronico è un elemento costitutivo comune di proteoglicani e glicoglicerolipidi, che costituiscono la sostanza fondamentale della matrice extracellulare dei

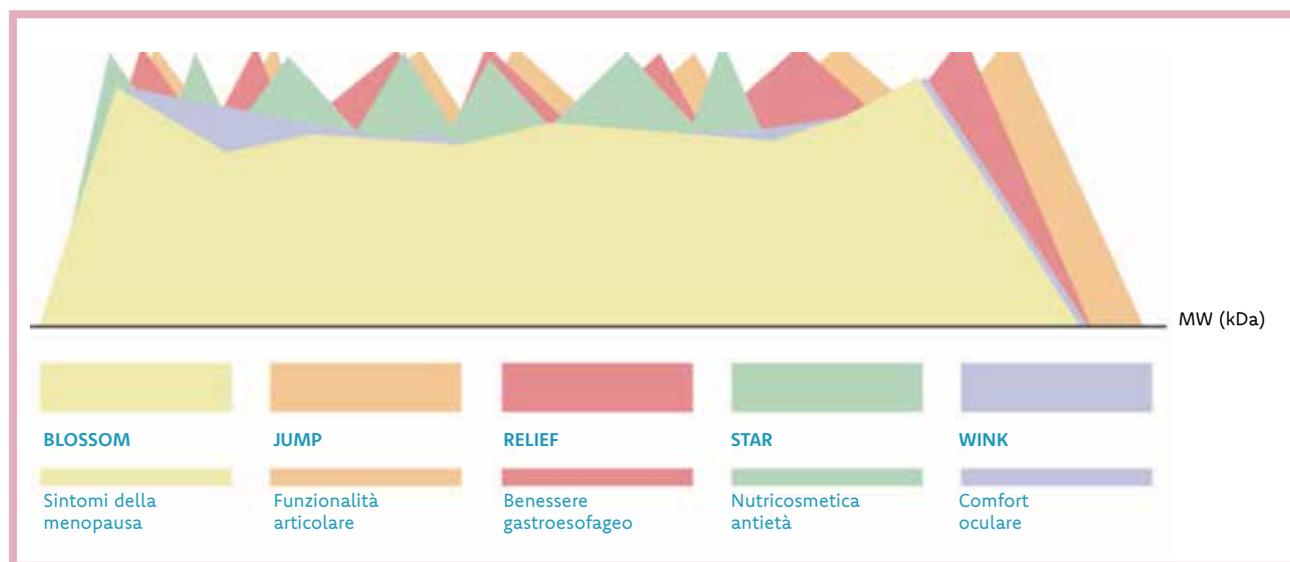


Figura 1 • Ingredienti ExceptionHYAL® per specifica applicazione.

tessuti connettivi e svolgono una funzione lubrificante. Le specifiche tecniche di ExceptionHYAL® Relief sono riportate in **Tabella 1**.

Efficacia

Le attività dello spettro di ialuronani contenuti in ExceptionHYAL® Relief sono state preliminarmente testate in vitro (2) e, successivamente, l'efficacia dell'ingrediente nell'alleviare bruciore di stomaco e reflusso acido è stata confermata da uno studio clinico, dove si è parallelamente valutata la riduzione dell'assunzione di farmaci antiacidi di automedicazione.

Tabella 1 • Caratteristiche tecniche di ExceptionHYAL®

Caratteristiche organolettiche	
Aspetto	Polvere
Colore	Bianco
Odore	Caratteristico
Caratteristiche chimico-fisiche	
Peso molecolare (kDa)	50-3000
pH (soluzione 0,1%)	6-8
Trasparenza (soluzione 0,1%, 550 nm)	≥99%
Perdita all'essiccazione (105 °C)	≤10%
Ceneri	≤15%
Contaminanti	
Solventi residui (etanolo)	≤0,5%
Metalli pesanti (ppm)	
Piombo	≤3
Mercurio	≤0,1
Cadmio	≤1
Caratteristiche microbiologiche	
Conta batterica totale (UFC/g)	≤100
Lieviti e muffe (UFC/g)	≤100
<i>Enterocateriaceae</i>	≤100
<i>Escherichia coli</i>	Assente in 1 g
<i>Staphylococcus aureus</i>	Assente in 1 g
<i>Salmonella</i>	Assente in 10 g
Stabilità e Conservazione	
ExceptionHYAL® Relief può essere conservato per 36 mesi dalla data di produzione, nella confezione originale sigillata. Conservare in luogo fresco e asciutto, al riparo da umidità, luce e fonti di calore.	

Studi in vitro

ExceptionHYAL® Relief realizza un effetto barriera agendo come protettore meccanico del tratto gastro esofageo e orale, allo stesso tempo supporta la rigenerazione epiteliale promuovendo la cicatrizzazione delle micro lesioni causate dal passaggio acido sull'epitelio.

ExceptionHYAL® Relief promuove il recupero dell'integrità dell'epitelio orale abraso da acidi (+29% dopo 24 ore) attraverso la migrazione e la proliferazione delle cellule epiteliali (fino al 40% dopo 48 ore). Inoltre, l'ingrediente migliora la sintesi endogena di glicosaminoglicani (GAG) in condizioni standard (+38,4% in 4 ore; +41,3% in 8 ore) e in condizioni di disidratazione, insieme anche a una promozione della sintesi di aquaporine.

Studio clinico

Uno studio preliminare in aperto, su 12 soggetti inclini a soffrire di reflusso gastroesofageo (GERD), è stato condotto per confermare i risultati dei test in vitro e valutare l'efficacia clinica di ExceptionHYAL® Relief sulla sintomatologia e la funzionalità gastroesofagea.

La somministrazione è avvenuta durante le vacanze invernali, periodo dell'anno in cui si è ipotizzato che i partecipanti consumassero pasti abbondanti con maggiore frequenza rispetto al consueto.

Il prodotto testato è stato fornito sotto forma di scioppo da assumersi prima di ogni pasto, per un totale di 600 mg di sodio ialuronato ad ampio spettro. Le visite di controllo sono state pianificate a inizio del trattamento (T0) e dopo 10 giorni (T10). La valutazione degli effetti di ExceptionHYAL® Relief nel contrastare la sintomatologia da reflusso gastroesofageo è stata determinata attraverso la compilazione di questionari.

Il trattamento è stato ben tollerato da tutti i partecipanti. Il 92% dei volontari ha riportato un esito complessivamente positivo, mentre l'aderenza terapeutica ha raggiunto il 73%. Il prodotto è stato efficace nel ridurre l'assunzione di farmaci di automedicazione nel 86% dei volontari e anche i sintomi del GERD sono diminuiti nel 83% di essi, in termini sia di intensità sia di frequenza (**Figura 2**). L'ingrediente ha quindi dimostrato di essere un valido supporto per ridurre la sintomatologia del reflusso gastroesofageo.

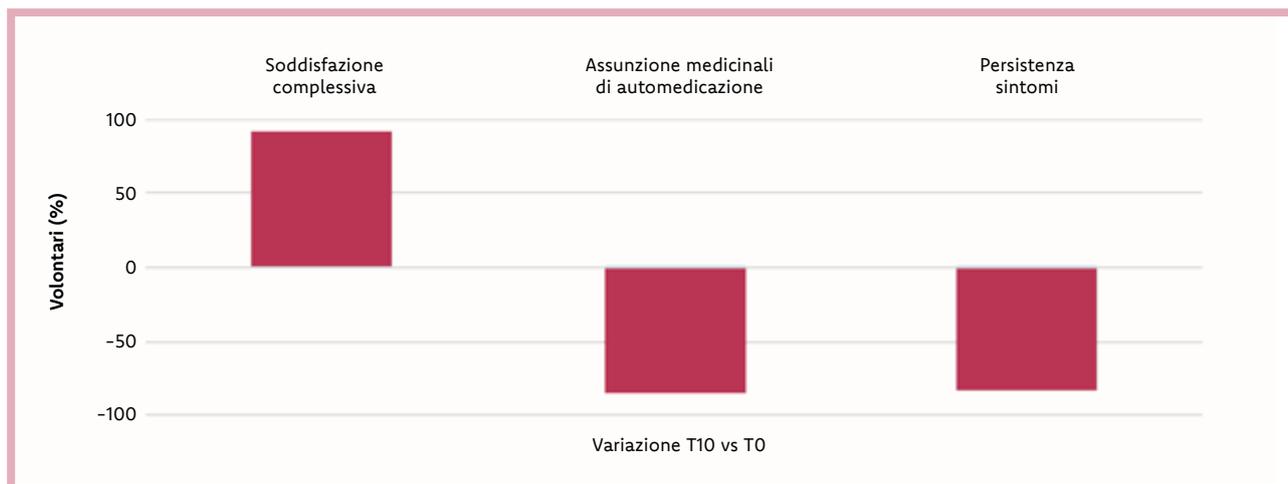


Figura 2 • Risultati dello studio in aperto.

Sicurezza

ExceptionHYAL® Relief è sicuro, ben tollerato e di grado alimentare. È composto da un ampio spettro di pesi molecolari di sodio ialuronato da bio-fermentazione. La filiera prevede elevati standard di tracciabilità e ridotto impatto ambientale. Il prodotto non contiene OGM ed è adatto per uso vegano.

Applicazioni e Modalità d'uso

Lo spettro completo di ialuronani sviluppato da ROELMI HPC – ExceptionHYAL® Relief – si offre come valida proposta nel trattamento dei sintomi legati al reflusso gastro-esofageo, quali rigurgito acido, bruciore di stomaco e

indigestione, dopo i pasti o in soggetti con sintomi legati a esofagite da reflusso.

Il dosaggio consigliato è di 200 mg fino a tre volte al giorno, integrabile in diverse forme farmaceutiche solide (capsule, compresse, stick) e soprattutto liquide (per esempio, drink, sciroppi, spray).

Bibliografia

1. A.A.V.V. Disturbi gastrointestinali: reflusso e colon irritabile i più diffusi tra popolazione. Humanitas Medical Care, 2020.
2. Masi S. The 2.0 Full Spectrum Hyaluronans Technology to improve bioavailability and efficacy performance. Agro Food Industry Hi-Tech. 2020.
3. Masi S. HA Tech 2.0® Hyaluronan: the innovative and valuable ally for multifaceted healthy-ageing approaches. Nutracos. 2020;18-21.

BetaVia™

Un postbiotico naturale per la salute immunitaria e gastrointestinale

Un sistema immunitario e gastrointestinale (GI) forte e ben funzionante è essenziale per mantenersi in salute. A livello globale, il 40% dei consumatori soffre regolarmente di problemi di salute dell'apparato digerente. Un sondaggio del 2022 ha indicato che il 62% degli italiani non è soddisfatto della propria salute digestiva e il 43% sarebbe disposto a pagare un prezzo premium per alimenti o bevande con benefici per la salute digestiva. Le due maggiori preoccupazioni per la salute dei consumatori italiani sono la salute immunitaria seguita dalla salute dell'apparato digerente. Il 78% dei consumatori italiani riconosce il legame tra salute digestiva e immunitaria e associa la salute dell'apparato digerente alla salute in generale (1,2).

Il sistema gastrointestinale e quello immunitario sono strettamente collegati e il loro equilibrio è essenziale per una buona salute. L'intestino è considerato il più grande organo dell'organismo deputato al controllo dell'immunità, in quanto controlla – attraverso la barriera intestinale – ciò che deve “entrare” o rimanere “fuori” dall'organismo e ha un ruolo centrale nella regolazione dell'omeostasi immunitaria (3). Circa il 70% dell'intero sistema immunitario è localizzato nell'intestino. Le risposte agli agenti patogeni, il riconoscimento e la tolleranza agli autoantigeni, la tolleranza alla microflora commensale e la sensibilizzazione/desensibilizzazione ai componenti alimentari avvengono tutti nell'intestino.

Tra i fattori scatenanti dello stile di vita che sono stati associati a un disequilibrio della permeabilità intestinale vi sono le diete occidentali povere di fibre e lo stress. È interessante notare come l'alterazione dell'integrità della barriera intestinale sia il principio alla base del *leaky gut*, una condizione che sta guadagnando sempre più attenzione e che, a quanto pare, è sempre più diffusa. Il *leaky gut* è stato associato a un'ampia gamma di condizioni, da lievi sintomi gastrointestinali occasionali come gonfiore, gas e crampi, a condizioni più gravi, tra cui stati patologici come malattie autoimmuni e allergiche, allergie alimentari e sindrome infiammatoria intestinale.

L'integrità e la funzione della barriera intestinale sono influenzate da fattori interni ed esterni. È noto che la proliferazione batterica e il glutine aumentano la permeabilità intestinale (4). I componenti della dieta possono anche svolgere ruoli benefici al di là della nutrizione, compreso il supporto della salute immunitaria e intestinale. I β -glucani (BG) sono uno di questi componenti alimentari che attraverso meccanismi specifici possono promuovere il benessere intestinale e immunitario.

KEMIN HUMAN NUTRITION AND HEALTH

KEMIN Industries (www.kemin.com) è un produttore globale di ingredienti che si impegna a trasformare in modo sostenibile la qualità della vita ogni giorno per l'80 per cento del mondo con i suoi prodotti e servizi. Kemin è un'azienda privata, a conduzione familiare, che produce più di 500 ingredienti, si estende su sei continenti, impiega migliaia di dipendenti e serve più di 120 Paesi. La divisione Human Nutrition and Health commercializza ingredienti funzionali estratti da fonti naturali in tutto il mondo. Questi ingredienti, con dati clinici a supporto della visione, cognizione, salute immunitaria e il controllo del peso, sono utilizzati in una gamma di prodotti, inclusi integratori e snack in tutto il mondo.

S. Maci
samanta.maci@kemin.com

INGREDIENTI E PRODOTTI

Kemin Human Nutrition and Health ha recentemente introdotto sul mercato BetaVia™, un postbiotico naturale studiato clinicamente che offre ai produttori di alimenti e bevande e di integratori alimentari l'opportunità di rispondere alla domanda emergente dei consumatori di soluzioni per il sistema immunitario e l'intestino.

Caratteristiche e Specifiche tecniche

BetaVia™ è un ingrediente di origine naturale a base di alghe che supporta il sistema immunitario e gastrointestinale, apportando benefici alla salute dell'apparato digerente e respiratorio. Questo ingrediente naturale e clinicamente studiato è prodotto in modo sostenibile attraverso un processo di fermentazione brevettato (brevetto n. US 9.574.217 B2) utilizzando un ceppo proprietario di alga

Euglena gracilis. Questa alga è coltivata in modo eterotrofo in vasche chiuse in condizioni controllate. L'ottimizzazione di questo processo integrato verticalmente porta alla produzione di paramylon, granuli composti esclusivamente da lunghe catene di β -1,3-glucani lineari non digeribili. BetaVia™ è disponibile in 4 diverse forme adatte a diverse applicazioni, comprese quelle idrodispersibili: 2 forme con $\geq 50\%$ di β -1,3-glucani (peso secco) contenenti anche quantità significative di proteine ($\geq 15\%$) e quantità rilevabili di vitamine liposolubili, minerali, carotenoidi e acidi grassi polinsaturi a lunga catena naturalmente presenti nell'alga *Euglena gracilis*, e 2 forme con un contenuto di β -glucani $\geq 95\%$. BetaVia™ ha uno status normativo consolidato a livello globale Kosher e Halal, vegetariano, senza glutine, senza allergeni e non OGM. Le caratteristiche dei diversi ingredienti all'interno nella linea di prodotti BetaVia™ sono riassunte nella **Tabella 1**.

Tabella 1 • Caratteristiche tecniche di BetaVia™

	BV Complete	BV Complete WD	BV Pure	BV Pure WD
Caratteristiche organolettiche				
Aspetto	Polvere scorrevole	Polvere scorrevole	Polvere scorrevole	Polvere scorrevole
Colore	Giallo dorato	Giallo dorato	Bianco	Bianco
Odore	Caratteristico delle alghe	Caratteristico delle alghe	Neutro	Neutro
Caratteristiche fisico-chimiche				
β -1,3-glucani	$\geq 50\%$	$\geq 50\%$	$\geq 95\%$	$\geq 95\%$
Proteine	$\geq 15\%$	$\geq 15\%$	0%	0%
Caratteristiche microbiologiche				
Conta microbica aerobica totale (UFC/g)	Conforme alle specifiche tecniche			
Lieviti e muffe (UFC/g)				
Coliformi (mpn/g)				
<i>Escherichia coli</i>				
<i>Salmonella</i>				
<i>Staphylococcus aureus</i>				
<i>L. monocytogens</i>				

Stabilità e Conservazione

Conservare a temperatura ambiente protetto dalla luce e dall'ossidazione
Shelf-life: 3 anni dalla data di produzione nel contenitore chiuso

Efficacia

Studi preclinici

Ricerche in vitro e in vivo indicano che i β -1,3-glucani dell'*Euglena gracilis* possono svolgere un ruolo benefico per la salute del sistema immunitario e dell'intestino attraverso un meccanismo di protezione a tripla azione (Figura 1).

I β -1,3-glucani, caratterizzati per la loro insolubilità, fanno parte di una classe di molecole note come pattern molecolari associati a patogeni (PAMP). Sono riconosciuti dalle cellule del sistema immunitario innato (macrofagi, neutrofilo, cellule dendritiche) presenti nelle placche di Peyer come sostanze "non-self" e fungono da segnali di allarme per queste cellule che sono le sentinelle della difesa naturale dell'organismo presenti nel tratto gastrointestinale. I β -1,3-glucani in BetaVia™ possono raggiungere l'intestino tenue non digeriti, essere fagocitati dalle cellule del sistema immunitario innato, preparare queste cellule e reclutarle nel tratto gastrointestinale.

Studi condotti su animali da allevamento e da compagnia suggeriscono che l'assunzione continua di β -1,3-glucani di origine algale può promuovere la regolazione immunitaria e la salute dell'ospite, riducendo la suscettibilità dell'intestino all'infiammazione e modellando il microbiota intestinale.

Studi clinici

Da un punto di vista degli studi clinici, l'efficacia di BetaVia™ sulla salute immunitaria è stata inizialmente esplorata in uno studio parallelo, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che valutava diversi parametri associati ai sintomi delle infezioni del tratto respiratorio superiore (URTI).

I partecipanti, volontari sani e fisicamente attivi reclutati nello studio sono stati integrati giornalmente con BetaVia™ (che forniva almeno 187,5 mg di β -1,3-glucani) o placebo formulati in capsule somministrate per 90 giorni 30 minuti prima di colazione (5). L'analisi condotta alla fine dei 90 giorni ha mostrato benefici statisticamente significativi rispetto al placebo in vari parametri associati ai sintomi URTI, tra cui:

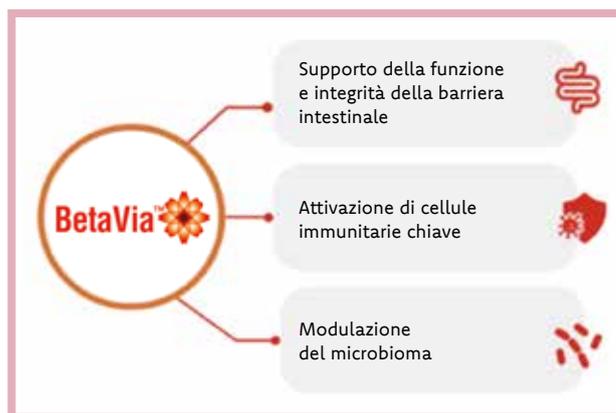


Figura 1 • Meccanismo a tripla azione di BetaVia™ dimostrato nella ricerca preclinica e clinica.

- riduzione di 3,3 giorni di malattia;
- riduzione di 10 giorni con sintomi URTI;
- diminuzione del 70% nei sintomi URTI;
- diminuzione del 45% negli episodi di sintomatologia URTI;
- riduzione del 80% nella gravità globale dei sintomi.

Alcuni degli effetti di BetaVia™ hanno iniziato a essere evidenti già dopo 3 giorni di integrazione (analisi *post-hoc*).

Recentemente, per ampliare le conoscenze sui benefici di questo ingrediente sull'omeostasi immuno-intestinale, è stato condotto uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato e crossover (6).

Lo studio ha valutato l'effetto dell'integrazione di BetaVia™ sulla tollerabilità gastrointestinale, sui sintomi e sui marcatori ematici della salute gastrointestinale in 50 soggetti sani con lievi sintomi gastrointestinali. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere capsule contenenti BetaVia™ (187,5 mg di β -1,3-glucano) o capsule corrispondenti contenenti una piccola dose di cellulosa microcristallina (MCC, fibra di controllo) e sono stati istruiti a consumare 1 capsula al giorno, 30 minuti prima di colazione per 4 settimane. Dopo un periodo di wash-out di 3 settimane, i partecipanti che inizialmente assumevano BetaVia™ hanno ricevuto il controllo e viceversa per altre 4 settimane.

I risultati ottenuti mostrano che BetaVia™ può promuovere la salute dell'intestino. In particolare sono riportati interessanti benefici per la salute gastrointestinale,

riscontrati esclusivamente dopo 4 settimane di integrazione con BetaVia™ quali:

- modulazione dei biomarker associati all'integrità della barriera intestinale (Zonulina);
- modulazione del microbiota (rapporto F/B (Firmicutes/Bacteroidetes), α -diversity, Bacteroidetes, Actinobacteria);
- riduzione dei sintomi gastrointestinali (reflusso, crampi, eruttazione, gas/flautolenza, gonfiore);
- agevolazione del passaggio delle feci.

Inoltre, benefici aggiuntivi per la salute dell'apparato gastrointestinale paragonabili a quelli osservati con l'assunzione della fibra usata come controllo sono stati osservati su ulteriori marcatori dell'integrità intestinale (LPB), sui movimenti peristaltici e sulla puntuazione complessiva dei sintomi gastrointestinali.

L'efficacia di BetaVia™ a supporto della salute immunitaria e intestinale è riassunta nella **Figura 2**.

In conclusione: l'ampia ricerca preclinica e clinica condotta da Kemin sui β -1,3-glucani ottenuti dal ceppo proprietario dell'alga *Euglena gracilis* conferma ed estende l'evidenza che i β -1,3-glucani algali hanno effetti benefici sia per la salute immunitaria sia per quella gastrointestinale. BetaVia™ può essere un utile intervento nutrizionale per il supporto della permeabilità intestinale (*leaky gut*) o la disbiosi (squilibrio microbico), entrambe legate alla salute immunitaria e ad abitudini di vita quali diete povere di fibre e stress.

BetaVia™ rientra nella definizione di postbiotico, ovvero "una preparazione di microrganismi inanimati e/o di loro componenti che conferisce un beneficio per la salute dell'ospite" (7), il che lo rende un postbiotico di origine naturale e di nuova generazione, in grado di offrire il complemento dietetico che i consumatori cercano per migliorare la salute immunitaria e intestinale.

Sicurezza

BetaVia™ ha uno status normativo consolidato a livello globale. In Europa BetaVia™ ($\geq 50\%$ di beta 1,3 glucani) è approvato come nuovo ingrediente alimentare per diversi alimenti e bevande nella popolazione generale e come integratore alimentare a partire da 1 anno di età (8). Inoltre a Maggio 2023, l'Autorità Europea per la sicurezza alimentare (EFSA) ha emesso un parere positivo sulla sicurezza della nuova forma di BetaVia™ (paramylon - $\geq 95\%$ β -1,3-glucani) come nuovo alimento (Novel Food) ai sensi del regolamento (UE) 2015/2283. Il presente parere conferma e estende la sicurezza del ceppo proprietario di *Euglena gracilis* in BetaVia™ dimostrato attraverso un esame approfondito del background sull'ingrediente, la storia di utilizzo, il metodo di produzione, l'identificazione e la caratterizzazione dell'ingrediente e la batteria di test di sicurezza (9). BetaVia™ è il primo e unico ingrediente derivato dall'alga *Euglena gracilis* a essere approvato in Europa. Inoltre, il parere positivo come Novel Food garantisce a KEMIN un'esclusiva sulle vendite in Europa.



Figure 2 • Benefici per la salute del sistema gastrointestinale e immunitario osservati con l'integrazione di BetaVia™.

Applicazioni e Modalità d'uso

La dose giornaliera raccomandata per adulti di BetaVia™ è di 375 mg (≥50% di β-1,3-glucani) o 200 mg (≥95% di β-1,3-glucani) somministrati 30 minuti prima della colazione.

Le aziende che desiderano offrire ai consumatori un ingrediente postbiotico innovativo di nuova generazione per il supporto immunitario e intestinale possono contare su un'ampia gamma di applicazioni tra cui scegliere.

BetaVia™ può essere incorporato come ingrediente in alimenti e bevande come barrette di cereali, yogurt e bevande a base di yogurt, succhi di frutta e verdura e bevande analcoliche. Inoltre, l'ingrediente può essere incluso in diversi integratori alimentari formulati in forme solide e liquide come capsule, compresse, stick, softgel e sciroppi.

Il dossier fornito all'EFSA conteneva anche informazioni sulla stabilità dell'ingrediente come materia prima e quando utilizzato in applicazioni di integratori alimentari e alimenti e bevande.

Poiché l'ingrediente proviene dalle alghe, a seconda della forma di prodotto scelta potrebbe essere necessaria una mascheratura del sapore.

Bibliografia

1. FMCG GURUS Digestive Health Q3-2022. Italy.
2. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114.e3.
3. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2017;5(4):e1373208.
4. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-69.
5. Evans M, Falcone PH, Crowley DC, et al. Effect of a *Euglena gracilis* Fermentate on Immune Function in Healthy, Active Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2019;11(12):2926.
6. Kemin Source Document Data TD-20-6867 Effect of a *Euglena Gracilis* (1,3 β-Glucan) on Gut and Immune Health in Healthy Adults with Mild Gastrointestinal Issues.
7. Salminen S, Collado MC, Endo A et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):649-667.
8. Commission Implementing Regulation (EU) 2020/1820 of 2 December 2020 authorising the placing on the market of dried *Euglena gracilis* as a novel food under Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council and amending Commission Implementing Regulation (EU) 2017/2470 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020R1820&from=EN>.
9. EFSA Journal Safety of paramylon as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. 2023;21(5):7995 doi: 10.2903/j.efsa.2023.7995). <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2023.7995>



Immune solutions for **EVERY** body

BetaVia™ is a postbiotic composed of beta 1,3 glucans from a proprietary strain of *Euglena gracilis* algae. **Its triple-action mechanism** helps you offer consumers immune health solutions with respiratory and digestive health benefits, as it:



PRIMES
key immune
cells



SHAPES
the microbiome



PROTECTS
intestinal barrier
integrity

Because EVERY body deserves better immune health.



SEE OUR SOLUTION

KEMIN

NATURE + SCIENCE POWERING NUTRITION

© Kemin Industries, Inc. and its group of companies 2023. All rights reserved. ® ™ Trademarks of Kemin Industries, Inc., USA

*References provided upon request.

These statements have not been evaluated by the Food and Drug Administration. This product is not intended to diagnose, treat, cure or prevent any diseases. Certain statements may not be applicable in all geographical regions. Product labeling and associated claims may differ based on government requirements.

This business to business communication is not intended to be directed to the final consumer.

HOWARU® GI COMPLETE

Combinazione di probiotici per il benessere gastrointestinale

GIELLEPI

GIELLEPI è un'azienda votata all'innovazione, in grado di sviluppare e offrire ingredienti di alta qualità e scientificamente supportati per il mercato della nutraceutica, nutrizione sportiva e cosmeceutica. L'attuale portfolio include marchi di proprietà, ingredienti innovativi forniti da aziende multinazionali leader del settore, nonché una gamma di ingredienti funzionali selezionati sulla base di rigidi criteri qualitativi.

Da oltre 20 anni operante nel settore, GIELLEPI è un punto di riferimento per le sue materie prime di qualità, sicure ed efficaci. In qualità di uno dei principali fornitori di ingredienti nutraceutici in Italia, e con oltre un decennio di esperienza nella licenza di integratori e dispositivi medici ad aziende farmaceutiche e nutraceutiche, oggi GIELLEPI si distingue nell'affollato mercato globale grazie al suo approccio basato sulla scienza e al suo atteggiamento orientato alle esigenze del cliente.

A. Costa
anna.costa@giellepi.it
www.giellepi.com

I disturbi gastrointestinali funzionali (FGID) rappresentano delle alterazioni della normale funzionalità dell'apparato gastroenterico e si manifestano come sintomi quali gonfiore, dolori addominali, costipazione, diarrea, sensibilità a lattosio e glutine, spesso presenti contemporaneamente nello stesso individuo. Essi sono molto frequenti e si stima che oltre il 40% della popolazione mondiale manifesti almeno un sintomo (1). L'insorgenza dei FGID non è riconducibile ad una patologia specifica e la causa è ascrivibile a un'alterazione dell'asse intestino-cervello che può innescare molteplici processi fisiopatologici, come disturbi della motilità intestinale, ipersensibilità viscerale, alterazione della mucosa, anomalie a carico delle strutture nervose e del microbiota intestinale (disbiosi); inoltre, a causa delle complesse interazioni con gli altri tessuti, alterazioni del *gut-brain axis* sono correlate a disturbi in numerosi altri distretti (Figura 1). Di conseguenza, i FGID sono spesso associati a comorbidità e, a causa del loro andamento cronico e recidivante, possono compromettere

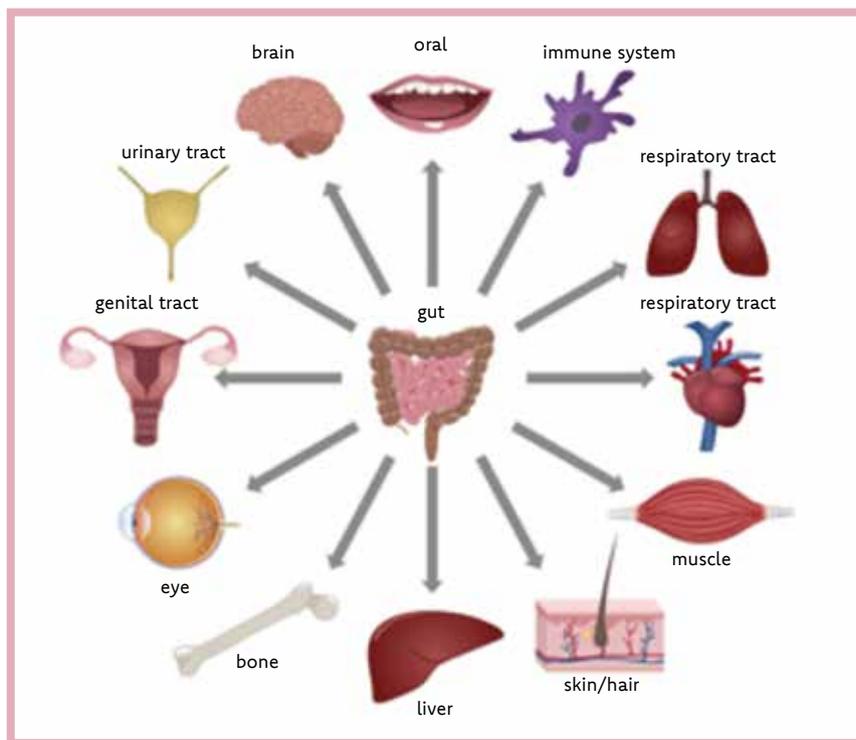


Figura 1 • Interconnessione dell'asse intestino-cervello (gut-brain axis) con gli altri organi.

significativamente la qualità della vita e la produttività, risultando tra le prime cause di assenza dal lavoro. Secondo recenti indagini (FMCG GURUS. Digestive health/EMEA/Q3_2022), anche quando non interessati da malattie gastrointestinali specifiche, in Europa circa il 67% dei consumatori risulta molto attento alla salute del proprio apparato digerente e sempre più orientato verso un approccio olistico e proattivo al benessere fisico e mentale in generale, cercando soluzioni in grado di prevenire successivi problemi di salute. In particolare, molti soggetti con FGID sono alla ricerca costante di soluzioni innovative ed alternative come modifica dello stile di vita e strategie nutrizionali specifiche in grado di alleviare i disturbi gastrointestinali. Tra le varie opzioni disponibili in ambito nutraceutico, l'uso di probiotici rappresenta uno dei primi cinque rimedi la cui utilità per il mantenimento di un buono stato di salute gastrointestinale è ampiamente riconosciuta (FMCG GURUS. Digestive health/EMEA/Q3_2022).

HOWARU® GI COMPLETE è una combinazione di cinque ceppi probiotici sviluppata da IFF, leader mondiale per la produzione e commercializzazione di probiotici premium di elevata qualità, e distribuita in esclusiva da GIELLEPI per il mercato italiano.

Composizione e Specifiche tecniche

HOWARU® GI COMPLETE rappresenta una combinazione di 5 ceppi probiotici (*L. acidophilus* NCFM®, *L. paracasei* Lpc-37®, *B. lactis* Bi-07®, *B. lactis* BL-0®, *B. lactis* HN019®) clinicamente testati che agiscono sinergicamente tra loro, specificamente formulata per migliorare il benessere generale dell'apparato gastrointestinale e contribuire ad alleviare i sintomi gastrointestinali più comuni. Essi sono prodotti in USA secondo i più elevati standard di qualità GMP, con un processo in grado di preservarne la vitalità, e testati per garantirne sicurezza e stabilità durante la *shelf-life*.

HOWARU® GI COMPLETE è costituito da ceppi probiotici privi di glutine e lattosio, sono tutti certificati Kosher e Halal, non sono geneticamente modificati, non trasferiscono resistenza agli antibiotici ed il loro genoma

Tabella 1 • Caratteristiche tecniche di HOWARU® GI

Caratteristiche organolettiche	
Aspetto	Polvere
Colore	Bianco
Caratteristiche microbiologiche	
Conta batterica (UFC/die)	
<i>B. lactis</i> BL-04	2,5 × 10 ⁹
<i>B. lactis</i> Bi-07	2,5 × 10 ⁹
<i>B. laactis</i> HN019	2 × 10 ⁹
<i>L. acidophilus</i> NCFM	2,5 × 10 ⁹
<i>L. paracasei</i> Lpc-37	2,5 × 10 ⁹
Coliformi	<10/g
<i>Salmonella</i>	Assente/40 g
<i>Staphylococcus</i>	<10/g
Listeria	Assente/25 g
Altro	
Water activity	≤0,15
Stabilità e Conservazione	
Conservare a 4 °C e al riparo dalla luce solare	
<i>Shelf-life</i> : 24 mesi	

è stato completamente sequenziato. Come tutti i ceppi di IFF, anche quelli presenti in HOWARU® GI COMPLETE sono resistenti agli acidi gastrici e ai sali biliari per cui la loro vitalità non viene compromessa durante il transito intestinale.

Le specifiche tecniche di HOWARU® GI COMPLETE sono illustrate nella **Tabella 1**.

Efficacia

HOWARU® GI COMPLETE è un blend di cinque ceppi probiotici clinicamente testati per favorire il benessere intestinale e, grazie a questo, contrastare l'insorgenza di FGID; in particolare, le evidenze cliniche dimostrano che i ceppi presenti nell'ingrediente sono efficaci sui cinque sintomi gastrointestinali più comuni (diarrea, costipazione, gonfiore, dolori addominali e flatulenza), riducendone rapidamente la frequenza e la gravità.

Studi clinici

Un recente studio clinico (2) multicentrico, in aperto, è stato condotto in USA e ha previsto l'arruolamento di 188 soggetti sani (72% donne e 28% uomini), con età media pari a 44 anni, con sintomi gastrointestinali non

INGREDIENTI E PRODOTTI

riconducibili a patologie organiche, secondo i criteri diagnostici Roma IV. In particolare, i soggetti arruolati presentavano dolore addominale ricorrente e/o disagio e/o gonfiore e/o distensione addominale associati a un cambiamento della frequenza e/o della forma delle feci; sono stati esclusi i soggetti con diagnosi di IBD e/o altre patologie del tratto gastrointestinale. Il trattamento ha previsto l'assunzione orale di una capsula al giorno di HOWARU® GI COMPLETE (12×10^9 UFC/die) per un mese. L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare il miglioramento del benessere generale dell'apparato gastrointestinale alla fine del trattamento. Gli endpoint secondari includevano la riduzione dei sintomi gastrointestinali valutati utilizzando il *GI Health Symptom Questionnaire* (GI-HSQ). La sicurezza e la tollerabilità del trattamento sono state valutate in funzione degli eventi avversi occorsi durante l'intero studio. I dati sperimentali hanno evidenziato un generale miglioramento sia nella frequenza che nella gravità dei sintomi gastrointestinali

(in particolare diarrea, dolori addominali e costipazione) nel 66% dei partecipanti già dopo due settimane di assunzione di HOWARU® GI COMPLETE; tale effetto è durato fino al termine del trattamento (giorno 30) interessando l'85% del campione sottoposto a indagine clinica (Figura 2). Inoltre, la maggior parte dei soggetti ha riportato un miglioramento significativo dei sintomi anche alla visita di follow-up (giorno 42).

I-FABP (Intestinal Fatty-Acid Binding Protein) è un enzima presente nel citosol degli enterociti che normalmente si ritrova in quantità ridotte nel flusso sanguigno di individui sani. Tuttavia, in presenza di disturbi gastrointestinali o danni alla mucosa, i livelli plasmatici di I-FABP risultano aumentati significativamente. Pertanto, sperimentalmente viene utilizzato come biomarker di integrità della barriera intestinale. Nei soggetti che hanno partecipato allo studio clinico è stata riscontrata una riduzione (fino a -33%) dei livelli circolanti di I-FABP, dimostrando che HOWARU® GI COMPLETE contribuisce a rafforzare la

barriera intestinale e a mantenere l'integrità intestinale.

In un precedente studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, è stata valutata l'efficacia di una combinazione simile composta da *L. acidophilus* NCFM®, *L. paracasei* Lpc-37®, *B. lactis* Bi-07®, *B. lactis* BI-04® sull'incidenza di diarrea conseguente ad antibiotico terapia (AAD) e miglioramento dei sintomi correlati (3). Sono stati arruolati 503 soggetti adulti stratificati per genere ed età (30-49 e 50-70 anni) e suddivisi in tre gruppi in funzione del trattamento ricevuto: placebo, probiotici ad alto dosaggio (17×10^9 UFC/die) e probiotici a basso dosaggio (4×10^9 UFC/die).

La durata del trattamento ha coinciso con la terapia con antibiotico ed è continuato per ulteriori 7 giorni. La somministrazione dei

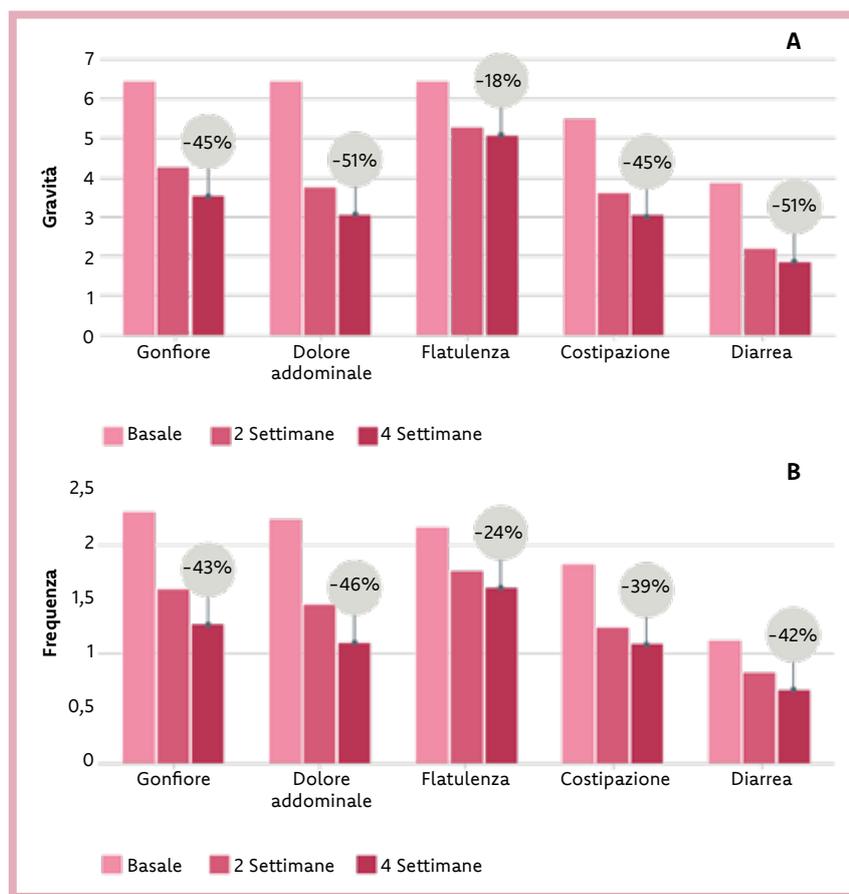


Figura 2 • Effetti di HOWARU® GI COMPLETE sulla gravità (A) e frequenza (B) dei cinque principali sintomi gastrointestinali analizzati nell'indagine clinica.

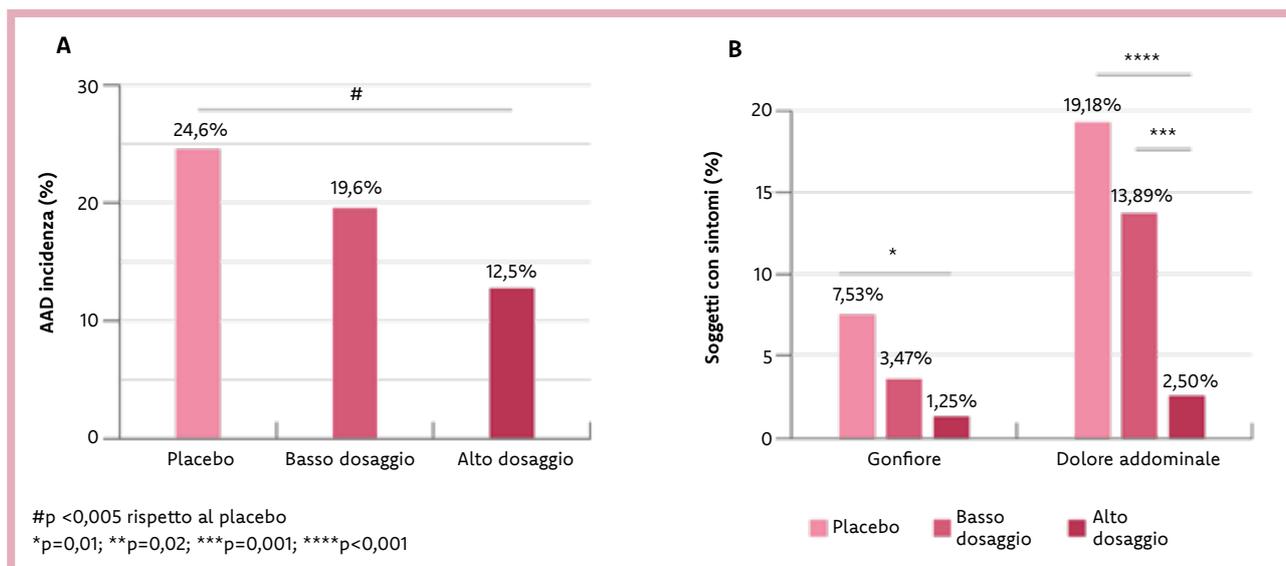


Figura 3 • (A) Effetti dei trattamenti testati sull'incidenza di diarrea conseguente a terapia antibiotica (AAD). **(B)** Effetti dei trattamenti testati sui sintomi correlati ad AAD.

quattro ceppi probiotici ha determinato una riduzione significativa (-50%) nell'incidenza di AAD nel gruppo che aveva assunto i probiotici ad alto dosaggio rispetto al gruppo che invece aveva assunto il placebo ($p < 0,005$); al contrario, non è stata rilevata nessuna differenza significativa tra i due dosaggi testati (**Figura 3A**).

La combinazione probiotica, in particolare ad alto dosaggio, è risultata efficace anche sul miglioramento dei principali sintomi (gonfiore e dolore addominale), correlati ad AAD (**Figura 3B**).

Sicurezza

HOWARU® GI COMPLETE è costituito da cinque ceppi probiotici ampiamente utilizzati e studiati che risultano sicuri e ben tollerati come evidenziato dalle numerose indagini cliniche effettuate con i singoli strain o con loro associazioni (18 studi clinici e oltre 4300 soggetti studiati), in cui non sono stati riscontrati effetti indesiderati gravi. Tali ceppi sono inseriti nella lista QPS (Qualified Presumption of Safety) dell'EFSA; non sono OGM e non trasferiscono resistenza antibiotica.

Applicazioni e Modalità d'uso

HOWARU® GI COMPLETE include una combinazione di ceppi stabili durante il transito lungo tutto il tratto

gastrointestinale e in grado di colonizzare la mucosa intestinale in seguito a somministrazione orale.

Le evidenze cliniche hanno dimostrato che l'impiego di HOWARU® GI COMPLETE rappresenta un supplemento alimentare utile per alleviare i sintomi gastrointestinali (FGID) come diarrea, costipazione, gonfiore, dolore addominale e flatulenza, verosimilmente attraverso un effetto mirato a favorire l'equilibrio del microbiota intestinale fisiologico e/o per ripristinarlo in caso di disbiosi e, allo stesso tempo, per preservare l'integrità epiteliale rafforzando la barriera intestinale.

L'ingrediente può essere utilizzato per produrre capsule e bustine. Il dosaggio giornaliero consigliato è pari a 12×10^9 UFC per un periodo di 4 settimane.

Bibliografia

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterol* 2021;160(1):99-114.e3.
2. Harris LA, Cash BD, Moftah K, Franklin H. An Open-label, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of a Novel Probiotic Blend in Patients With Functional Gastrointestinal Symptoms. *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(5):444-451.
3. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014;32(4):458-463.

AstraGin®

Il nuovo blend botanico che promuove il benessere del microbiota intestinale e migliora l'assorbimento dei nutrienti

AstraGin® è un ingrediente di NULIV SCIENCE, che da oltre 25 anni, individua, studia e sviluppa ingredienti nutraceutici di qualità, supportati da ricerca e risultati scientifici. Spiccatamente rivolto al mondo della *sport nutrition*, AstraGin® è un ingrediente i cui benefici sono stati valutati in molti studi preclinici in vitro e in vivo pubblicati su diverse riviste scientifiche, sviluppato per migliorare l'assorbimento dei nutrienti, peptidi, acidi grassi e vitamine, oltre a mantenere un buon equilibrio del microbiota intestinale. AstraGin® è distribuito in Italia da AMITAHC.

Composizione e Specifiche tecniche

AstraGin® è un mix di estratti botanici composto da *Panax notoginseng* e *Astragalus membranaceus* altamente frazionati e purificati da specifici metodi di estrazione. Le caratteristiche tecniche di AstraGin® sono illustrate nella **Tabella 1**.

Meccanismo d'azione

AstraGin® è un composto a base vegetale brevettato per fornire supporto intestinale favorendo l'assimilazione di molti nutrienti. In particolare agisce su peptidi, aminoacidi, acidi grassi, vitamine e fitonutrienti, regolando l'assorbimento specifico dell'mRNA e dei trasportatori, come SGLT1, CAT1 e GLUT4 (1,2). L'utilizzo di questo ingrediente inoltre migliora la vitalità delle cellule immunitarie e intestinali, sostenendo la salute del microbiota creando un ambiente sano e favorevole. AstraGin® agisce ripristinando l'integrità della parete intestinale danneggiata o ulcerata, attivando una risposta antinfiammatoria attraverso il pathway mTOR che induce una rapida migrazione e differenziazione delle cellule staminali intestinali (3).

AstraGin® trova largo impiego anche in campo sportivo grazie alla sua capacità di aumentare la sintesi delle proteine nel muscolo scheletrico e l'assorbimento intestinale di leucina con aumento della sintesi proteica.

Efficacia

In uno studio sull'uomo (*dati in fase di pubblicazione*) condotto su volontari sani, si è documentato un aumento compreso tra il 12 e 38% dell'assorbimento

AMITA HEALTH CARE

AMITAHC è un gruppo internazionale da oltre 26 anni interamente dedicato all'universo health care, che si occupa globalmente di sviluppi innovativi e sostenibili nei mercati del Personal Care, del Nutraceutico e dei Dispositivi Medici. Grazie ai suoi uffici in Italia, Polonia, Spagna e UK, AMITAHC conferisce un taglio internazionale al proprio business e prossimità al cliente, supporto completo a livello formulativo e normativo e ingredienti selezionati con cautela.

NULIV SCIENCE

NULIVE SCIENCE è una realtà statunitense che dal 1997, grazie al suo team di scienziati, individua, studia e sviluppa ingredienti nutraceutici di qualità, supportati da ricerca e risultati scientifici.

S. Parola
nutra.unit@amitahc.com

Tabella 1 • Caratteristiche tecniche di AstraGin®

Piante utilizzate	<i>Panax notoginseng</i> (Radix) <i>Astragalus membranaceus</i> (Radix)
Processo di estrazione	Acqua ed etanolo
Saponine totali	≥1,5%
Caratteristiche organolettiche	
Aspetto	Polvere
Odore	Caratteristico
Colore	Marroncino pallido
Caratteristiche chimico-fisiche	
Granulometria	≥80% (80 mesh)
Densità	0,45~0,75g/mL
Solubilità	Solubile (1 g in 30 ml)
Contaminanti	
Metalli pesanti (ppm)	≤10
Piombo	≤1
Cadmio	≤0,5
Mercurio	≤0,025
Arsenico	≤0,5
Solventi	≤0,5%
Residui pesticidi	Assenti
Caratteristiche microbiologiche	
Conta aerobica totale (UFC/g)	≤10.000
Muffe-lieviti (UFC/g)	≤1000
<i>Enterobacteriaceae</i> (UFC/g)	≤100
<i>Escherichia coli</i>	Assente (25 g)
<i>Salmonella</i> (25 g)	Assente (375 g)
Aflatossina (B1, B2, G1, G2) (ppb)	≤20
Aflatossina (B1) (ppb)	≤5

Tabella 2 • Effetto di AstraGin® sugli aminoacidi misurati nel plasma di volontari sani

AMINOACIDO	AUMENTO (%)
Alanina	↑18,08
Arginina	↑30,69
Glutammina	↑27,83
Glicina	↑28,04
Isoleucina	↑20,56
Leucina	↑29,40
Lisina	↑38,09
Prolina	↑34,97
Valina	↑12,52

di alcuni aminoacidi essenziali dopo una settimana di somministrazione giornaliera di 50 mg di AstraGin® (**Tabella 2**).

AstraGin® è stato somministrato alla dose di 50 mg/die per una settimana.

Applicazioni e Modalità d'uso

AstraGin® può essere utilizzato sia come ingrediente singolo sia in combinazione con altri estratti per creare un integratore alimentare rivolto alla *sport nutrition* e al benessere intestinale. Adatto anche a formulazioni vegane e vegetariane, AstraGin® è un ingrediente estremamente versatile, impiegabile in capsule, prodotti in polvere, bevande ready-to-drink ma anche barrette o *gummies*, validato da un profilo scientifico estremamente solido.

Bibliografia

- Chang TC, Huang SF, Yang TC et al. Effect of ginsenosides on glucose uptake in human Caco-2 cells is mediated through altered Na⁺/glucose cotransporter 1 expression. *J Agric Food Chem.* 2007;55(5):1993-1998.
- Wang CW, Huang YC, Chan FN et al. A gut microbial metabolite of ginsenosides, compound K, induces intestinal glucose absorption and Na⁽⁺⁾/glucose cotransporter 1 gene expression through activation of cAMP response element binding protein. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(4):670-684.
- Lee SY, Tsai WC, Lin JC et al. Astragaloside II promotes intestinal epithelial repair by enhancing L-arginine uptake and activating the mTOR pathway. *Sci Rep.* 2017;7(1):12302.

LALLEMAND HEALTH SOLUTIONS

Fondata nel 1934, è un'azienda produttrice di probiotici a integrazione verticale, specializzata nella ricerca, nello sviluppo e nella produzione di formulazioni probiotiche pronte per il mercato e personalizzate. I suoi prodotti si rivolgono a popolazioni e ad alcuni particolari aspetti della salute, come la salute di neonati e bambini, la salute dell'intestino, la salute immunitaria, la salute delle donne, la salute mentale, la salute della pelle, la salute metabolica, la salute orale e lo sport. I probiotici sono prodotti in stabilimenti all'avanguardia certificati secondo i più alti standard di qualità. Più di 600 formule probiotiche sono attualmente commercializzate in oltre 60 Paesi nei cinque continenti. I ceppi probiotici prodotti da LALLEMAND HEALTH SOLUTIONS sono stati documentati in oltre 350 pubblicazioni, tra cui 160 studi clinici.

FRIESLANDCAMPINA INGREDIENTS

L'azienda FRIESLANDCAMPINA INGREDIENTS è composta da 3250 specialisti appassionati che si concentrano sul miglioramento degli alimenti e delle bevande, attualmente e per le generazioni a venire. Con i suoi comparti di mercato specializzati e internazionali Early Life Nutrition, Adult Nutrition, Pharma e Animal Nutrition, l'azienda FRIESLANDCAMPINA INGREDIENTS è leader nel settore alimentare come partner per l'innovazione di ingredienti e soluzioni salutari e funzionali. FRIESLANDCAMPINA INGREDIENTS opera a livello globale con uffici commerciali regionali nei Paesi Bassi, negli Stati Uniti, a Singapore, Cina e Brasile.

R. Maillet

Responsabile di prodotto
healthsolutions@lallemand.com
lallemand-health-solutions.com

PRO-Digest Bowel Support

Un nuovo aiuto per la salute dell'intestino

La salute dell'intestino rappresenta la prima area di evidenza clinica per i probiotici ed è la ragione principale per cui i consumatori scelgono di utilizzarli per supportare la salute dell'apparato digerente e per mantenere una microflora intestinale equilibrata.

In Europa, il 17% dei consumatori è insoddisfatto della propria condizione di salute dell'apparato digerente (1). Il 68% dei consumatori riconosce il legame tra salute dell'apparato digerente e salute generale (2).

I prebiotici sono definiti come substrati che vengono utilizzati selettivamente dai microrganismi dell'ospite e che conferiscono un beneficio alla salute, in quanto promuovono la crescita di microrganismi benefici nell'intestino (3). Vari studi e revisioni hanno esaminato le evidenze a sostegno dei potenziali benefici dei prebiotici in combinazione con i probiotici (4).

LALLEMAND HEALTH SOLUTIONS e FRIESLANDCAMPINA INGREDIENTS hanno unito le forze per offrire ai consumatori i migliori prodotti per la salute dell'intestino, creando un nuovo prodotto di supporto intestinale che combina pre- e probiotici. PRO-Digest Bowel Support è stato specificamente progettato per promuovere il controllo della digestione e migliorare la vita quotidiana dei consumatori che soffrono di disturbi digestivi occasionali.

Composizione e Specifiche tecniche

PRO-Digest Bowel Support contiene 10 miliardi di UFC di *L. paracasei* HA-196 e 5 g di GOS Biotis™ per dose.

L. paracasei HA-196

L. paracasei è un batterio benefico presente in natura sia nella bocca sia nell'intestino dell'uomo. Produce acido lattico che aiuta ad abbassare il pH nell'apparato digerente e impedisce la crescita di batteri nocivi. La sicurezza e la storia dell'uso di questa specie sono state ampiamente riconosciute dalle autorità e dai gruppi di regolamentazione di tutto il mondo. La sequenza dell'intero genoma è stata utilizzata per effettuare lo screening di un database

Traduzione a cura di M. Romeo.

di geni di resistenza agli antibiotici. Sulla base dei metodi di analisi attuali, *L. paracasei* HA-196 non possiede geni di resistenza agli antibiotici che possono essere trasmessi.

Le caratteristiche del prodotto sono garantite attraverso l'ottimizzazione dei parametri di crescita dell'organismo e il controllo dell'ambiente, per offrire una sopravvivenza ottimale del probiotico.

L. paracasei HA-196 è protetto dalla tecnologia Bio-Support™. I ceppi probiotici, dopo aver attraversato lo stomaco e il tratto gastrointestinale superiore, devono rimanere vivi fino a raggiungere il loro sito d'azione target, a partire dall'intestino tenue e oltre. In condizioni acide (pH 4) *L. paracasei* HA-196 non subisce alcuna perdita di batteri vivi dopo 3 ore a 37 °C ed è in grado di crescere in una soluzione biliare concentrata fino all'1% (5).

Biotis™ GOS

Biotis™ GOS è un ingrediente in polvere ricco di galatto-oligosaccaridi (GOS) non digeribili, prodotti a partire da lattosio di alta qualità utilizzando una tecnologia di produzione enzimatica brevettata. Biotis™ GOS è versatile, stabile, con una durata di conservazione di 18 mesi e può essere incorporato in molti formati galenici. Ha un profilo sensoriale pulito, in polvere bianca e trasparente una volta in soluzione. Il suo sapore può variare da neutro a leggermente dolce.

Meccanismo d'azione

La microflora intestinale svolge un ruolo centrale nell'organismo. I probiotici destinati alla salute dell'intestino hanno meccanismi d'azione ben definiti, in quanto interagiscono con la microflora intestinale, l'intestino, il tessuto linfoide associato all'intestino (GALT) e il sistema nervoso enterico (ENS). Il loro meccanismo d'azione sostiene naturalmente una microflora intestinale sana e l'integrità della barriera intestinale (2). *L. paracasei* HA-196 è in grado di aderire e di legarsi alle linee cellulari epiteliali del colon, riducendo in modo competitivo la quantità di siti di attacco disponibili per i microrganismi opportunisti. È inoltre importante per il mantenimento e la colonizzazione batterica del tratto gastrointestinale umano. In aggiunta, *L. paracasei* HA-196 ha dimostrato

un'attività antimicrobica in vitro contro diversi patogeni enterici come *Escherichia coli*, *Escherichia coli* O157:H7, *Escherichia coli* ETEC, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium* e *Cronobacter sakazakii*. Allo stesso modo, *L. paracasei* HA-196 è in grado di inibire patogeni nosocomiali come *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* SARM, *Enterococcus faecium* VRE, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*. È stato inoltre dimostrato che *L. paracasei* HA-196 è in grado di produrre perossido di idrogeno, il quale inibisce la crescita di agenti patogeni e microrganismi indesiderati (5).

Efficacia

L. paracasei HA-196 ha ottenuto dalle autorità canadesi un'indicazione sulla salute che riconosce i suoi effetti benefici per la promozione della sana funzione intestinale negli adulti con sintomi di intestino irritabile. Questa indicazione è il risultato dei risultati ottenuti nel settore della salute intestinale (6), dove *L. paracasei* HA-196 ha contribuito a mantenere una buona qualità di vita nelle popolazioni affette da IBS e con disturbi intestinali occasionali. Uno studio randomizzato, condotto in doppio cieco e controllato con placebo su 251 adulti nordamericani con diversi sottotipi di IBS, in base ai criteri di Roma III (Figura 1), ha dimostrato che *L. paracasei* HA-196 (10 miliardi di UFC), dopo 8 settimane di assunzione, è efficace per:

- sostenere la qualità della vita: benessere emotivo e mentale;
- favorire la qualità della vita: benessere emotivo e gestione sociale;
- ridurre la frequenza dei movimenti intestinali nei partecipanti con IBS-D (-21% di movimenti intestinali spontanei (SBM) dopo 8 settimane di utilizzo);
- aumentare la frequenza del dolore intestinale nei partecipanti con IBS-C (+33% di SBM) dopo 8 settimane di utilizzo.

In uno studio di metanalisi, comprensivo di 11 studi che hanno esaminato l'impatto dei prebiotici sui sintomi gastrointestinali in adulti con IBS o disturbi intestinali funzionali, Biotis™ GOS ha dimostrato un miglioramento

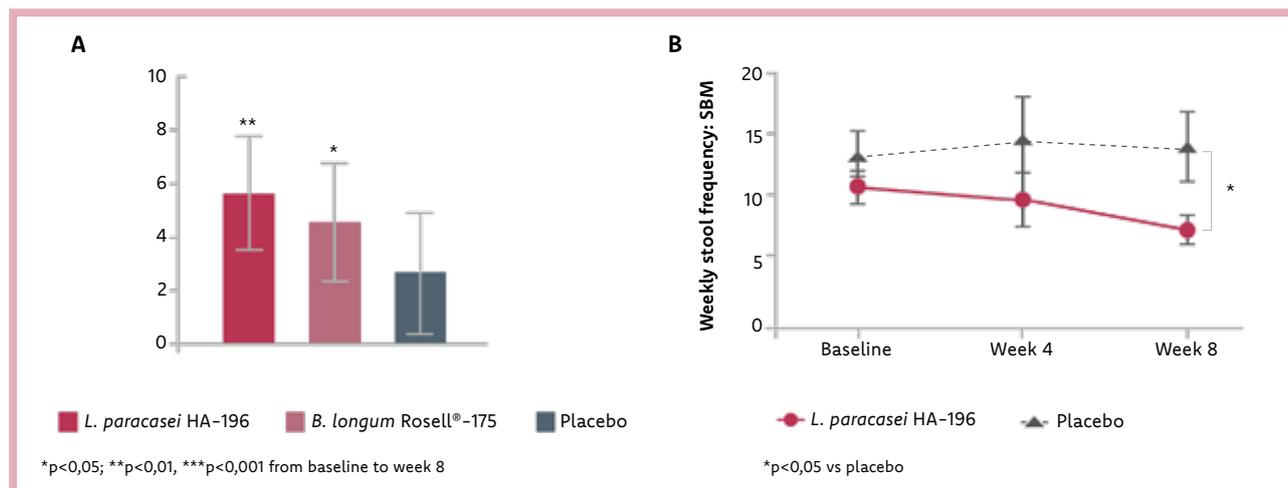


Figura 1 • Effetto di *L. paracasei* HA-196 (10 miliardi di UFC), dopo 8 settimane di assunzione, sulla gestione sociale (A) e frequenza del dolore intestinale (B) in soggetti con partecipanti con IBS-C.

dei sintomi dell'IBS, riducendo in modo significativo la flatulenza e il gonfiore (7).

Sono sempre più numerosi i dati relativi ai benefici che i prebiotici GOS apportano alla salute degli adulti. Per citarne alcuni, studi scientifici dimostrano che i GOS aumentano significativamente la crescita dei Bifidobatteri nell'intestino di adulti sani (effetto prebiotico) e aumentano il benessere intestinale. Gli studi hanno dimostrato che Biotis™ GOS ha un'influenza positiva sulla stitichezza negli adulti, con un aumento della frequenza di defecazione e una maggiore facilità di defecazione. Inoltre, riduce i sintomi gastrointestinali, come gonfiore, flatulenza, dolore addominale occasionale e urgenza, alla dose giornaliera di 5 g (3).

Applicazioni e Modalità d'uso

PRO-Digest Bowel Support combina ingredienti clinicamente documentati: il prebiotico Biotis™ GOS alla dose di 5 g e il ceppo probiotico *L. paracasei* HA-196 alla dose di 10 miliardi di UFC, in un unico prodotto che consente alle aziende di formulare nuovi prodotti per la salute dell'intestino. Questa combinazione di pre-probiotico sfrutta meccanismi d'azione complementari per sostenere in modo naturale il benessere dell'intestino,

il microbiota intestinale e la salute dell'apparato digerente, migliorando così la qualità della vita e la frequenza dei movimenti intestinali negli adulti sani con sintomi simili alla sindrome dell'intestino irritabile. Questa formula è disponibile in un formato compatto, comodo e facile da assumere.

Bibliografia

1. FMCG GURUS: Digestive health 2019. 11000 consumers in Europe.
2. FMCG GURUS: Global Digestive health 2019, 25000 consumers.
3. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491-502.
4. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics <https://isappscience.org/>.
5. Lallemand Internal Report 2023..
6. Lewis ED, Antony JM, Crowley DC et al. Efficacy of *Lactobacillus paracasei* HA-196 and *Bifidobacterium longum* R0175 in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrients.* 2020;12(4):1159.
7. Wilson B, Rossi M, Dimidi E, Whelan K. Probiotics in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(4):1098-1111.

Making

Pharmaceuticals



26-27 marzo 2024

NH Milano Congress Centre

Esposizione & Conferenza

Book you stand NOW

*...and secure the best
rate available*



makingpharmaitaly



Diventa un Espositore

Prenota il tuo stand e richiedi maggiori informazioni

e: AlessandraSoldani@step-exhibitions.com

t: +44 (0)1892 518877

m: +39 333 816 2570

w: www.makingpharma.it

Con il supporto di:



Organizzato da:



Media Partners



the future of
excipients
is in our hands



LE NOSTRE RIVISTE...

COSMETIC TECHNOLOGY

Riferimento indispensabile per il settore della cosmetica e del personal care, esamina la funzionalità e la sicurezza dei nuovi ingredienti cosmetici, le materie prime, gli aggiornamenti sulle novità, le attività regolatorie nel mondo, le tendenze di mercato e le tecnologie di produzione e packaging.
Disponibile anche on-line sul sito www.ceceditore.com

Periodicità: bimestrale
Uscite: n. 6
Formato: cartaceo e online

L'INTEGRATORE NUTRIZIONALE

Rivista tecnico-scientifica del settore nutraceutico e dell'integrazione alimentare. La Rivista pubblica lavori scientifici eseguiti sugli integratori alimentari per valutare la loro efficacia e il loro meccanismo d'azione, oltre che la loro sicurezza. Oltre ad offrire interessanti informazioni sulle tendenze di mercato e sullo sviluppo di nuovi prodotti per l'integrazione, dal 2014, sono state introdotte nuove sezioni dedicate ai Dispositivi Medici, ai prodotti finiti e ai derivati botanici.
Disponibile anche on-line sul sito www.ceceditore.com

Periodicità: bimestrale
Uscite: n. 6
Formato: cartaceo e online

ABBONATI SUBITO

Tariffa Abbonamenti

Italia/Estero annuo (cartaceo + online) € 80.00
Italia/Estero biennale (cartaceo + online) € 150.00
Italia/Estero annuo (online) € 40.00
Italia/Estero biennale (online) € 70.00

Modalità di pagamento:

- carta di credito su www.ceceditore.com
- B/B Banca Popolare di Sondrio
IT 88 T 05696 01630 000009520X29



SFOGLIA LE RIVISTE GRATUITAMENTE

MAKEUP TECHNOLOGY

Make Up Technology è una rivista tecnico-scientifica che presenta studi, approfondimenti e nuovi ingredienti nel campo della cosmetica decorativa; la rivista offre inoltre sezioni di aggiornamento su tendenze, mercato, terziario e packaging. E infine interviste, comunicati stampa e must have di stagione, per una panoramica a 360° sulle ultime evoluzioni del settore.

Periodicità: semestrale
Uscite: n. 2
Formato: cartaceo e online

INNOVAZIONE IN BOTANICALS

Innovazione in Botanicals è una rivista scientifica che vuole lanciare un ponte tra il mondo scientifico e accademico e quello industriale e professionale, realizzando una comunicazione efficace nelle due direzioni, per favorire lo scambio tra le acquisizioni e le evidenze scientifiche da un lato e le competenze e il know how dall'altro.

Periodicità: quadrimestrale
Uscite: n. 3
Formato: cartaceo e online



CEC Editore
Via Primaticcio, 165
20147 Milano
tel +39 02 4152 943
info@ceceditore.com



www.ceceditore.com



NOVITÀ EDITORIALE

Pomanox[®] e salute cardiovascolare

Un nuovo studio clinico

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità a livello globale e contribuiscono alla perdita del maggior numero di anni di vita dovuti a malattie (DALY, fattore statistico che integra il parametro della mortalità nel valutare l'impatto delle patologie sulla vita dell'uomo). In una società occidentale e sviluppata come quella europea la malattia cardiovascolare nel suo complesso è responsabile del 45% di tutte le morti e del 23% di tutti i DALY persi.

La diffusione delle malattie cardiovascolari è in aumento, perché è in corso un aggravamento di severità e prevalenza dei relativi fattori di rischio, tuttavia, gran parte dei fattori di rischio comportamentali e metabolici sono modificabili in modo relativamente agevole. È quindi concretamente possibile contrastare o prevenire gli effetti della malattia e migliorare la prognosi attraverso una riduzione del consumo di alcol, tabacco, sodio e mediante un incremento dell'attività fisica e un miglioramento della dieta e con un monitoraggio e controllo di dislipidemia, ipertensione, resistenza insulinica e diabete di tipo 2, stati di sovrappeso e obesità. I vari fattori menzionati interagiscono con altri non modificabili (età, genere, genotipo, superamento della menopausa), causando stress, danno ossidativo e condizione infiammatoria cronica che rivestono un ruolo centrale in particolare nella disfunzione endoteliale e nella formazione e nella progressione delle placche aterosclerotiche.

Dal punto di vista della dieta e della nutrizione, oltre al già menzionato controllo dell'alimentazione e della modulazione dell'assunzione di micro- e macronutrienti, è possibile avvalersi di rimedi naturali che, in virtù del loro contenuto di molecole bioattive, sono in grado di impartire benefici per la salute del sistema cardiocircolatorio. Di conseguenza, c'è una crescente domanda da parte dei consumatori e un crescente interesse nella comunità scientifica per questi prodotti. Tra di essi, gli estratti botanici, in particolare quelli ricchi di biofenoli, stanno guadagnando sempre più attenzione grazie al loro potenziale benefico, che deriva dalla loro significativa capacità di contrastare lo stress ossidativo.

Il melograno, una pianta diffusa nel bacino del Mediterraneo e già ampiamente nota nell'uso tradizionale, presenta un fitocomplesso particolarmente ricco in polifenoli, flavonoidi e sostanze derivate che sulla base di diversi studi sembrano avere – rispetto ad altri antiossidanti naturali – un potenziale maggiore di protezione dallo stress ossidativo e infiammatorio; si tratta di ellagitannini,

C.F.M. CO. FARMACEUTICA MILANESE

Distribuisce materie prime per l'industria farmaceutica, nutrizionale e cosmetica, proponendo ai propri clienti prodotti sicuri e ricercando per loro fonti e opportunità in qualsiasi parte del mondo. Il know-how tecnico, il sistema di assicurazione qualità certificato ISO 9001:2015 e la capillare rete di fornitori selezionati da anni in tutto il mondo fanno di C.F.M. un punto di riferimento per le aziende che cercano materie prime di qualità e un servizio veloce.

F. Zerilli

francesco.zerilli@cofamispa.it

antocianine, derivati dell'acido gallico, punicalagine, punicaline, acido ellagico, acidi fenolici e altri.

In uno studio di recente pubblicazione (1) si è indagato l'effetto protettivo della somministrazione delle biomolecole dal melograno – fornite sotto forma di integratore alimentare – sulla salute cardiovascolare, valutando differenti aspetti connessi a vario titolo con problematiche cardiovascolari: parametri antropometrici come massa grassa e peso, pressione sanguigna, ormoni steroidei, capacità antiossidante e altre.

Il prodotto oggetto dello studio era Pomanox®, l'estratto brandizzato di melograno prodotto da EUROMED, azienda leader a livello globale nella produzione di estratti botanici per uso in ambito nutrizionale e farmaceutico; Pomanox® è l'estratto di punta della linea di estratti mediterranei di Euromed e spicca per standard qualitativi elevati, per un significativo supporto scientifico all'efficacia e per caratteristiche tecniche distintive come il processo produttivo proprietario e la standardizzazione a elevati livelli di punicalagine, biomolecole dall'elevato interesse salutistico. Questa pubblicazione è finalizzata a illustrare i principali risultati ottenuti con Pomanox® nello studio clinico randomizzato, controllato con placebo e in singolo cieco sopra menzionato.

Pomanox® e gli altri estratti a marchio prodotti da EUROMED sono distribuiti in Italia da C.F.M. CO. FARMACEUTICA MILANESE.

Composizione e Specifiche tecniche

Pomanox® è prodotto da EUROMED a partire da frutti interi, mediante una tecnologia proprietaria (Pure-Hydro Process®, con acqua ultrapura e filtrazione tangenziale) che permette di ottenere un estratto con caratteristiche qualitative superiori ed esente da solventi e da molecole indesiderate (per quanto naturalmente presenti nella pianta). Pomanox® è standardizzato in punicalagine, ellagitannini idrolizzabili che presentano una solubilità e una biodisponibilità notevolmente superiori rispetto all'acido ellagico tradizionalmente presente negli estratti di melograno, a garanzia di una maggiore bioattività. Si ritiene che le punicalagine dispongano anche di una

Tabella 1 • Caratteristiche tecniche di Pomanox® P30

<i>Caratteristiche organolettiche</i>	
Aspetto	Polvere fine
Colore	Rossastro o arancio
<i>Caratteristiche chimico-fisiche</i>	
Perdita all'essiccamento (%)	≤8
Identificazione HPLC	Conforme a standard
Punicalagine e punicaline (A+B) (%)	≥30
Acido ellagico (%)	≤8
Rapporto droga/estratto	15-20:1
<i>Caratteristiche microbiologiche</i>	
Conta batterica totale (UFC/g)	≤10.000
Lieviti e muffe (UFC/g)	≤100
Batteri Gram-negativi tolleranti alla bile (UFC/g)	≤100
<i>Escherichia coli</i>	Assente/1 g
<i>Salmonella</i>	Assente/25 g
<i>Stabilità e Conservazione</i>	
Conservare in luogo fresco e asciutto in contenitori ben chiusi	
Shelf-life: 3 anni	

naturale capacità di interazione con il microbiota intestinale che le metabolizza a urolitine; queste ultime sono composti fenolici dall'elevato interesse salutistico, correntemente indicati come responsabili di vari effetti fisiologici attribuiti agli ellagitannini. Pomanox® è disponibile in differenti versioni a titolazione crescente, fino a un massimo del 30% e anche in un formato granulato a incrementata scorrevolezza.

La **Tabella 1** presenta le principali caratteristiche tecniche del prodotto standardizzato al 30% punicalagine (Pomanox® P30).

Efficacia

Lo studio clinico, pubblicato a fine 2022, ha previsto l'arruolamento di volontari sani, con un indice di massa corporea (BMI) compreso tra 18 e 34 kg/m². Lo studio, è stato disegnato come randomizzato, controllato con placebo in singolo cieco e vi hanno partecipato complessivamente 24 volontari, allocati per metà (n = 12) al gruppo del placebo e per metà al gruppo che ha assunto il trattamento; i soggetti nei due gruppi, una volta randomizzati,

INGREDIENTI E PRODOTTI

non differivano significativamente per le variabili fisiologiche considerate e i diversi endpoint. Il trattamento, della durata di 28 giorni, prevedeva la somministrazione in capsule di Pomanox® (contro placebo indistinguibile) a un dosaggio corrispondente a 210 mg di punicalagine (e 328 mg di polifenoli totali inclusi altri polifenoli tra cui flavonoidi, acido ellagico e antocianine). Sono state condotte presso il centro medico tre visite, una prima dell'inizio della somministrazione, una dopo 14 giorni e l'ultima dopo i 28 giorni di trattamento, in occasione delle quali sono state effettuate misure e test analitici di diversi endpoint; tra le variabili antropometriche le principali valutate sono state peso corporeo, BMI, percentuale e peso massa grassa, peso massa magra, pressione sanguigna (sistolica e diastolica) e PWV (Pulse Wave Velocity, velocità di propagazione della pulsazione sanguigna, misurata tra la carotide e l'arteria femorale) un indicatore non invasivo della rigidità dei vasi sanguigni. Per ogni soggetto, a ogni visita, sono stati anche raccolti tre campioni di saliva (in tre momenti diversi della giornata) e un campione di urina; nei diversi campioni sono stati misurati i livelli di cortisolo e cortisone.

Nelle urine sono anche stati determinati i composti fenolici totali, la capacità antiossidante totale (saggio FRAP, Ferric Reducing Antioxidant Power) e la perossidazione lipidica (saggio TBARS, Thiobarbituric acid Reactive Substances).

I 24 soggetti volontari che hanno aderito e completato lo studio sono risultati mediamente piuttosto giovani, con età compresa tra 20 e 27 anni, 10 uomini e 14 donne.

Mentre, come accennato, i due gruppi non differivano significativamente al t0 per nessuna delle variabili antropometriche, dopo 28 giorni nei soggetti integrati con Pomanox® si è osservata una riduzione risultata significativa della percentuale di massa grassa ($p = 0,002$), del peso della massa grassa ($p = 0,005$), della pressione sistolica ($p = 0,014$), della pressione diastolica ($p = 0,009$) e della PWV ($p = 0,013$); sempre nella direzione del miglioramento, si è invece visto un incremento significativo del peso della massa magra ($p = 0,025$). Per gli stessi parametri non si è osservata nessuna variazione significativa nei soggetti che avevano assunto il placebo mentre in nessuno dei due gruppi è variato significativamente il peso corporeo complessivo e il Body Mass Index. Tutti i dati sono riportati in **Tabella 2**.

Per quanto riguarda i corticosteroidi salivari misurati nel gruppo integrato, si è osservata una riduzione statisticamente significativa dei livelli di cortisolo a partire dal t0 ($8,02 \pm 2,6$) al giorno 14 ($6,42 \pm 1,1$, $p = 0,045$) e al giorno 28 ($5,65 \pm 1,9$, $p = 0,002$) nel caso del campione di saliva prelevato al mattino, mentre non si è osservata una variazione significativa per gli altri due campioni (mezzogiorno e sera) e in nessun caso le variazioni di questo ormone sono risultate significative nel gruppo del placebo.

Anche nel caso del cortisolo urinario il gruppo integrato ha visto un decremento significativo al giorno 28 rispetto al t0 nel gruppo integrato con Pomanox®, mentre non si è osservata una variazione significativa nel caso del placebo.

Tabella 2 • Variazioni nelle variabili antropometriche, composizione corporea e variabili della pressione sanguigna nei gruppi in studio

	Pomanox® (n = 12)			Placebo (n = 12)		
	Giorno 0	Giorno 28	p-value	Giorno 0	Giorno 28	p-value
Peso (kg)	70,9 ± 14	70,6 ± 13,9	0,17	71,6 ± 13,9	71,5 ± 14,2	0,977
BMI (kg/m ²)	23,6 ± 2,9	23,4 ± 2,9	0,157	24,7 ± 2,9	24,7 ± 3,1	0,848
Massa grassa (%)	24,1 ± 4,1	23,5 ± 3,8	0,002	23,2 ± 8,5	22,8 ± 8,4	0,069
Massa grassa (kg)	16,4 ± 2,9	15,7 ± 2,9	0,005	15,8 ± 5,1	15,0 ± 4,8	0,119
Massa magra (kg)	54,4 ± 14,1	55,8 ± 13,9	0,025	55,1 ± 14,9	55,5 ± 15,6	0,075
Pressione sistolica (mmHg)	118,1 ± 6,6	113,9 ± 9,4	0,014	118,2 ± 11,5	116,8 ± 11,2	0,444
Pressione diastolica (mmHg)	68,9 ± 5,1	65,2 ± 6,1	0,009	71,2 ± 7,2	71,7 ± 6,9	0,756
PWV (m/s)	6,6 ± 0,5	6,1 ± 0,5	0,013	6,5 ± 0,5	6,4 ± 0,4	0,203

Dati espressi come medie ± deviazioni standard

In nessun caso è stato possibile misurare variazioni significative nel caso del cortisone, né quello salivare né quello urinario.

La **Figura 1A** mostra i livelli dell'escrezione urinaria del complesso dei composti fenolici, misurati come equivalenti di acido gallico. Nel gruppo integrato con Pomanox® i livelli sono aumentati significativamente rispetto al t0 sia al giorno 14 ($p < 0,02$) sia al giorno 28 ($p < 0,02$) mentre nel gruppo del placebo non si sono misurate variazioni significative nel corso del tempo; al giorno 28 risultava significativa anche la differenza tra livelli di composti fenolici del gruppo integrato rispetto al placebo.

Anche per quanto concerne la capacità antiossidante totale (saggio FRAP, **Figura 1B**) si è osservato un incremento significativo a seguito di integrazione con Pomanox® rispetto ai valori del $t = 0$ sia al giorno 14 ($p = 0,01$) sia al giorno 28 ($p = 0,02$).

Come nel caso dei composti fenolici escreti, anche nel caso della capacità antiossidante totale nel gruppo placebo non si sono osservati incrementi significativi nel tempo e il valore al giorno 28 del gruppo integrato con Pomanox® è risultato significativamente superiore rispetto al placebo ($p = 0,05$).

Si è anche osservata una forte correlazione positiva tra valori di composti fenolici escreti e capacità antiossidante nei campioni di urine ($r = 0,99$, $p < 0,001$).

Le variazioni in termini di perossidazione lipidica misurate con saggio TBARS hanno dato risultati non significativi per quanto si siano osservati livelli con un trend in aumento nel tempo nel gruppo del che aveva assunto placebo e in riduzione nel gruppo integrato con Pomanox®. La mancata significatività dei dati osservati può essere connessa con la giovane età dei soggetti in studio. Lo studio clinico descritto ha permesso di osservare, per quanto in un gruppo ridotto di volontari, come un'integrazione anche di breve durata con Pomanox® (punicagina) per 28 giorni sia in grado di avere un impatto significativo su diversi parametri della composizione corporea, sulla pressione arteriosa e di influire sul livello di cortisolo, dei polifenoli e del potenziale antiossidante urinari. Queste osservazioni supportano l'effetto antipertensivo e il beneficio per la salute cardiovascolare, confermando dati precedentemente ottenuti in studi sia su modelli animali sia negli esseri umani.

Nonostante non sia stato osservato un effetto diretto sul peso dei partecipanti e sul loro indice di massa corporea,

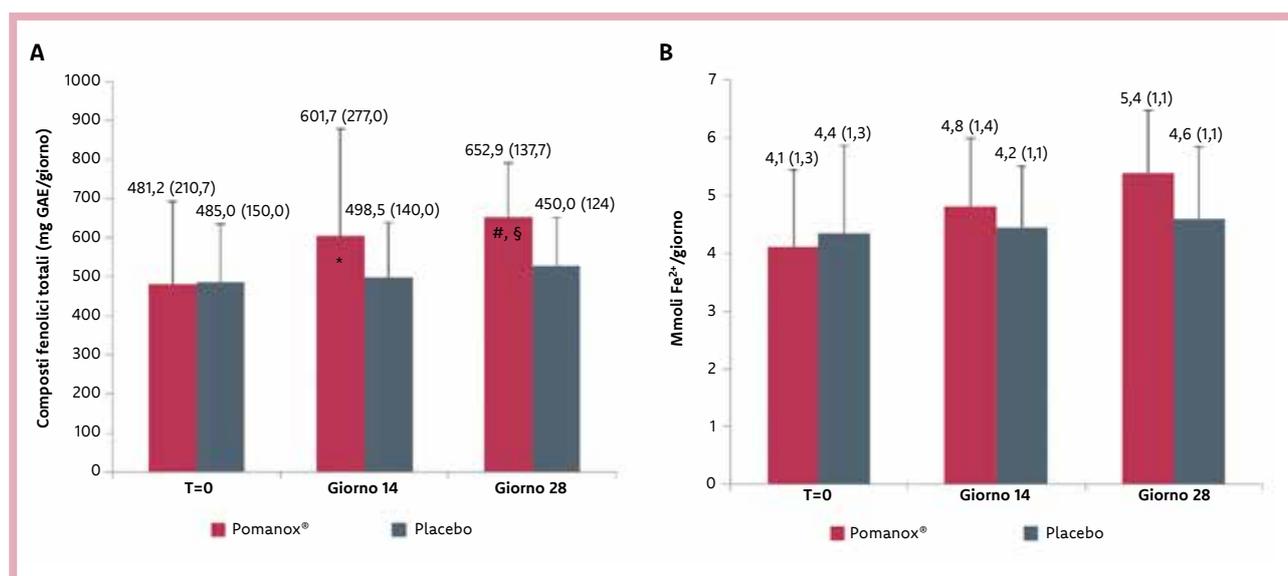


Figura 1 • (A) Contenuto fenolico totale nei campioni di urine nelle 24 ore a 3 diversi timepoint (t=0, giorno 14 e giorno 28) nei due gruppi in studio.

Valori medi (\pm deviazione standard). Variazioni significative nel gruppo integrato al giorno 14 (*, $p = 0,01$) e 28 (#, $p = 0,02$) rispetto all'inizio dello studio. Aumento di composti fenolici totali significativamente superiore nel gruppo integrato rispetto al placebo (§, $p = 0,05$). (B) Capacità antiossidante nei campioni di urine nelle 24 ore a 3 diversi timepoint (t=0, giorno 14 e giorno 28) nei due gruppi in studio. Valori medi (\pm deviazione standard). Variazioni significative nel gruppo integrato al giorno 14 (*, $p = 0,01$) e 28 (#, $p = 0,02$) rispetto all'inizio dello studio. Aumento del FRAP significativamente superiore nel gruppo integrato rispetto al placebo (§, $p = 0,05$).

è stata rilevata una significativa miglione nella distribuzione della massa grassa e magra, la quale ha un valore protettivo considerevole. Questo è particolarmente rilevante considerando le conseguenze negative che un eccesso di tessuto adiposo può avere su vari aspetti legati alla salute cardiovascolare, come l'attività endocrina pronunciata, l'ipertensione, la resistenza insulinica, la dislipidemia e lo stato protrombotico e proinfiammatorio. L'effetto antiobesità e antiaterogeno dei composti bioattivi di Pomanox® sembra possano dipendere dall'azione antiossidante e da un ruolo nella riduzione dell'assorbimento intestinale dei composti grassi dalla dieta attraverso inibizione delle lipasi pancreatiche, come anche osservato in alcuni studi in modelli murini di obesità.

L'effetto benefico osservato sulla pressione arteriosa, sia sistolica sia diastolica, conferma i risultati ottenuti in precedenti studi su individui sia sani sia ipertesi (2). In questo caso, l'evidenza è stata rafforzata dai dati che supportano il miglioramento della funzione vascolare, misurata tramite il parametro della Pulse Wave Velocity, un indicatore facilmente misurabile e strettamente correlato alla rigidità dei vasi sanguigni. La riduzione dei livelli di cortisolo, nonché del rapporto cortisolo/cortisone, rappresenta un segnale dell'influenza sulla salute cardiovascolare, poiché l'elevata presenza di glucocorticoidi e mineralocorticoidi è stata associata all'insorgenza di tali disturbi.

L'inibizione dell'enzima 11-β HSD1, evidenziata dalla diminuzione dei livelli di cortisolo e del rapporto correlato con il cortisone, può essere collegata alla riduzione della pressione sanguigna, indicando anche un effetto sull'asse ipotalamo-ipofisi-surreni.

L'ipertensione, la rigidità arteriosa e la disfunzione endoteliale sono parametri rilevanti e fortemente correlati al rischio cardiovascolare, in particolare all'incidenza di eventi acuti come ictus, malattia coronarica e mortalità. Si pensa che questo tipo di effetti sia legato alla capacità delle punicalagine e delle urolitine (prodotti del metabolismo del microbiota intestinale) di regolare, tra gli altri effetti, l'espressione vascolare dell'ossido nitrico sintasi endoteliale e i livelli di nitrati e nitriti plasmatici, incrementando la disponibilità di ossido nitrico, una

molecola con funzione vasodilatatoria, come già osservato in precedenza in studi sia in modello animale (3) sia nell'uomo (4).

L'integrazione con punicalagine da melograno ha amplificato significativamente l'attività antiossidante nei volontari come osservato con l'innalzamento significativo della capacità antiossidante totale (FRAP), assente nel gruppo del placebo. Come noto i meccanismi antiossidanti e antiinfiammatori dei polifenoli sono di tipo multifattoriale: aumento degli enzimi antiossidanti, inibizione della perossidazione lipidica, eliminazione dei radicali dell'ossigeno, chelazione dei metalli, influenza su via della trasduzione del segnale legate all'infiammazione e allo stress ossidativo. Tutti questi elementi e meccanismi descritti convergono sull'effetto benefico dei polifenoli, in particolare delle punicalagine e delle urolitine, nel contrastare il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari.

In conclusione, questo studio ha confermato nuovamente che Pomanox® e, in particolare, la componente polifenolica delle punicalagine, standardizzata nell'estratto, possiede un'attività antiossidante come rilevato nei campioni biologici analizzati. Dopo un periodo di somministrazione di 4 settimane, si è ottenuto un effetto anti-ipertensivo e, in ultima analisi, cardioprotettivo. Ciò si deve al miglioramento di importanti parametri fisiologici valutati nello studio, tra cui la pressione sanguigna, la rigidità vascolare e la composizione corporea, tutti fattori sono noti come fattori di rischio nello sviluppo di malattie cardiovascolari.

Applicazioni e Modalità d'uso

Il dosaggio suggerito per Pomanox® si attesta tra i 50 e i 250 mg di punicalagine al giorno, che corrispondono a circa 150-750 mg di Pomanox® nella sua formulazione P30.

Notevole flessibilità di impiego nelle varie formulazioni solide è permessa dalle diverse standardizzazioni ed è possibile anche formulare bustine e sachet data l'elevata solubilità dell'estratto.

Oltre all'ambito cardiovascolare discusso in questa pubblicazione, altre aree in cui Pomanox® espleta i

propri benefici salutistici grazie al significativo potenziale antiossidante e antinfiammatorio sono la nutrizione sportiva (peraltro fortemente connessa al benessere cardiocircolatorio), la salute degli occhi, il benessere del sistema nervoso centrale e quella della pelle e dei capelli. Le varie applicazioni sono supportate da evidenze scientifiche, oltre che da un consolidato utilizzo tradizionale.

Sicurezza

Il melograno, in particolare nell'area mediterranea e nel medio oriente, è una pianta di amplissimo impiego da parte dell'uomo da millenni, per cui non vi sono *concern* relativi alla sicurezza per il consumo.

Estratti di melograno sono autorizzati senza avvertenze o limitazioni dal Ministero della Salute per l'impiego negli integratori alimentari.

Bibliografia

1. Al-Dujaili EAS, Casey C, Stockton A. Antioxidant Properties and Beneficial Cardiovascular Effects of a Natural Extract of Pomegranate in Healthy Volunteers: A Randomized Preliminary Single-Blind Controlled Study. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(11):2124.
2. Stockton A, Farhat G, McDougall GJ, Al-Dujaili EAS. Effect of pomegranate extract on blood pressure and anthropometry in adults: a double-blind placebo-controlled randomised clinical trial. *J Nutr Sci*. 2017;6:e39.
3. Vilahur G, Padró T, Casaní L, et al. Polyphenol-enriched diet prevents coronary endothelial dysfunction by activating the Akt/eNOS pathway. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(3):216-225.
4. Quirós-Fernández R, López-Plaza B, Bermejo LM, Palma-Milla S, Gómez-Candela C. Supplementation with Hydroxytyrosol and Punicalagin Improves Early Atherosclerosis Markers Involved in the Asymptomatic Phase of Atherosclerosis in the Adult Population: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *Nutrients*. 2019;11(3):640.



Probiotico con studi per l'immunità, anche negli sportivi



Probiotico per la salute intestinale dei bambini

Fibersol-2

Fibra solubile prebiotica con ampio supporto clinico

LA QUALITÀ COME PRINCIPIO ATTIVO

L'attività e l'impegno di CFM sono da sempre orientati ad un servizio di qualità e sicurezza. La selezione e la qualifica in tutto il mondo di produttori che lavorano in osservanza delle norme HACCP e del sistema regolatorio europeo è per noi oggi ancora più importante: siamo certificati ISO 9001:2015 e conduciamo audit e analisi di risk assessment per garantire ai nostri clienti la tranquillità e la sicurezza di forniture conformi alle normative nazionali ed europee. La nostra offerta è ampia e comprende prodotti diversi per origine e applicazione salutistica, corredati da studi scientifici e supporto clinico.



C.F.M. Co. Farmaceutica Milanese S.p.A
Tel.+39 02 3925326 - cfm@cofamispa.it - www.cofamispa.it

ASSOCIAZIONI

UFFICIO STAMPA
INTEGRATORI
& SALUTE - UNIONE
ITALIANA FOODINC – Istituto Nazionale
per la Comunicazione
s.ranaldi@inc-comunicazione.it

Sana alimentazione, movimento e integratori alimentari

La ricetta degli italiani per mantenere e migliorare il proprio stato di salute (oggi e soprattutto domani)

In Italia, oggi, 30 milioni di persone utilizzano integratori alimentari, in leggera prevalenza donne e adulti nella fascia d'età 35-54 anni. È questa la fotografia che emerge dallo studio "Lo scenario degli integratori, tra benessere e star bene", commissionato da Integratori & Salute al Future Concept Lab.

Si tratta di un consumo consapevole: 8 italiani su 10 hanno una conoscenza corretta dei prodotti che scelgono. Sostegno al sistema immunitario, supplemento energetico e aiuto per le ossa sono gli ambiti considerati più utili. Un settore in ascesa, che nel 2022 ha superato i 4 miliardi di euro di fatturato e punta forte su digitalizzazione e sostenibilità.

E guardando al futuro? Gli italiani immaginano integratori ancora più efficaci, mirati e innovativi.

Gli italiani sono (e saranno) sempre più attenti alla propria salute: per il 64% è il primo valore che indirizza le proprie scelte, presenti e future. Per riuscire a mantenere il proprio benessere, i nostri connazionali puntano sulla alleanza tra un'alimentazione equilibrata, una vita attiva e un uso appropriato di integratori alimentari, utilizzati oggi da oltre 30 milioni di italiani e con un ruolo sempre più centrale nella vita delle persone.

È questo lo scenario delineato da Integratori & Salute – l'associazione che rappresenta il comparto degli integratori alimentari in Italia e che è parte di Unione Italiana Food – attraverso un'indagine realizzata dal Future Concept Lab. Lo studio¹ ha fotografato il vissuto e le attese per il futuro dei nostri connazionali rispetto al mondo degli integratori, evidenziando comportamenti e percezioni riguardo l'ambito del benessere, sia in termini di prevenzione che di mantenimento dello stato di salute.

Mantenersi in salute prestando attenzione a ciò che si mangia: lo fanno 6 italiani su 10

Preservare il proprio benessere non è scontato e per raggiungere questo obiettivo, tra le "buone regole" acquisite da una parte significativa della popolazione italiana, al primo posto c'è un equilibrato regime alimentare (29,8%), seguito dal ritagliarsi pause di relax (21,7%) e da un'attività fisica costante (20,8%).

La strada per il benessere passa, dunque, per l'adozione di modelli alimentari corretti e sani: oggi quasi 6 italiani su 10 (58,3%) prestano attenzione a ciò che mangiano più che in passato; il 22,6% segue precise regole alimentari e solo 2 italiani su 10 (19,6%) mangiano ciò che capita.

¹La survey è stata realizzata, nel mese di Aprile 2023, su un campione di 1000 unità della popolazione italiana 18-70 anni (rappresentative per sesso, età, area geografica, city size).

Nell'ultimo anno, 7 italiani su 10 hanno utilizzato integratori alimentari

Ma tutto questo non sempre può bastare. Dallo studio condotto dal Future Concept Lab emerge il forte valore attribuito dai nostri connazionali agli integratori per il mantenimento del benessere fisico e mentale. Basti pensare che, nell'ultimo anno, il 73,3% degli italiani (soprattutto adulti tra i 35 e i 54 anni e con una leggera prevalenza delle donne) ha utilizzato integratori alimentari almeno una volta e più di 8 italiani su 10 (82,8%) li hanno usati nel corso della propria vita. In generale, i nostri connazionali vedono gli integratori come un "buon aiuto per tutti" (71,3%), ma anche come "un supporto per mangiare sano e fare movimento" (71,3%) e per "sostenere il benessere psicofisico" (64,5%).

Medici e farmacisti: i principali canali di informazione

Prima di comprare un integratore alimentare, gli italiani si affidano al consiglio dei professionisti della salute. Al primo posto troviamo il medico (48,4%), seguito dal farmacista (36,3%). A distanza seguono i professionisti della medicina alternativa, come terapeuta nutrizionista e fitoterapeuta (19,1%); infine, familiari, amici e colleghi (15,9%), ricerche su google (14,5%) ed erboristerie (9,1%).

Otto italiani su 10 hanno un'idea corretta di che cosa sia un integratore alimentare

Questo prezioso scambio di informazioni tra professionisti della salute e consumatori ha portato nel tempo ad accrescere la consapevolezza di che cosa siano gli integratori. Dallo studio, infatti, emerge come circa 8 italiani su 10 (77,7%) abbiano una percezione degli integratori alimentari molto vicina alla realtà.

Sono stati definiti spontaneamente soprattutto come un "aiuto a colmare le carenze dell'organismo", ma anche come "un supporto per rafforzare l'abitudine a mangiare sano e a fare movimento" e, parimenti, "sono per tutti, per un benessere complessivo". Appare quindi molto chiara l'opinione che gli italiani hanno degli integratori – sostengono il benessere e non sostituiscono le medicine – e l'idea dei bisogni che soddisfano.

«Ci fa piacere constatare – dichiara Germano Scarpa, Presidente di Integratori & Salute – come, in base alle principali evidenze emerse dallo studio, gli italiani abbiano una conoscenza corretta degli integratori alimentari e delle loro specificità. Riteniamo opportuno ricordare sempre che la loro principale funzione non è quella di curare le malattie, ma di avere un effetto metabolico per mantenere in efficienza il nostro sistema fisiologico. Il che vuol dire: mantenere sane le persone che stanno già bene. Gli integratori sono (e lo saranno sempre di più anche in futuro) degli "allenatori" al fianco delle persone, in grado di garantire all'organismo il giusto apporto di ciò che concorre al benessere complessivo in tutte le fasi della vita, al di là delle buone pratiche già messe in atto».

Sette consumatori su 10 li acquistano in farmacia

Per il 70,2% degli italiani, la farmacia e/o la parafarmacia sono il principale luogo di acquisto di integratori. Molto meno diffuso – lo fanno 2 italiani su 10 (22,4%) – è l'acquisto in autonomia al supermercato. Stesso risultato per gli acquisti online sui siti specializzati

in salute (22,4%). Più indietro gli acquisti di integratori su Amazon (19,7%), nei negozi di alimenti naturali (14,2%) e quelli online sul sito web di una specifica marca (6,4%).

Sono considerati molto utili per il sistema immunitario, come fonte di energia e per le ossa

L'importanza degli integratori viene rimarcata dagli italiani in particolare per alcune funzioni. In primo luogo, per sostenere le difese immunitarie (30,1%), come complemento energetico (26,3%) e come aiuto per le ossa e le articolazioni (24,4%). Ma anche per integrare diete vegane e vegetariane (22%), per normalizzare l'intestino (22%), per aiutare la digestione (20,8%) e migliorare i problemi d'insonnia (20,2%). Tanto che tra le tipologie di integratori più utilizzati dai nostri connazionali, l'indagine di Future Concept Lab colloca infatti al primo posto quelli per migliorare il sistema immunitario: dichiara di farne uso quasi 1 italiano su 2 (45%). «Il ricorso agli integratori può rappresentare, nell'ambito dei limiti di sicurezza fissati dal Ministero della Salute, un modo efficace per sostenere la funzione immunitaria», dichiara Andrea Poli, Presidente NFI (Nutrition Foundation of Italy). «Quando, per varie ragioni, è l'alimentazione a non essere adeguata ed esistono carenze specifiche, un contributo a un'efficace immunoprotezione può derivare da integrazioni mirate, per le quali esistono prove convincenti di efficacia e di sicurezza. Le vitamine D, C, B6 ed E possono, per esempio, contribuire a garantire un corretto funzionamento del sistema immunitario e anche vari minerali (come zinco, ferro, selenio e rame) possono avere effetti positivi al proposito», conclude Poli.

In futuro saranno ancora più importanti grazie all'innovazione e alla ricerca

Proiettando gli integratori nel futuro, gli italiani si aspettano che saranno ancora più strategici nella vita delle persone. In primo luogo, perché sono convinti che la ricerca scientifica metterà a disposizione nuovi ritrovati per vivere più a lungo e in salute (60,5%) e perché saranno sempre più innovativi e utili al mantenimento dello stato di salute grazie al contributo della scienza (55,6%). Per il 61,5% l'utilità degli integratori sarà massima soprattutto quando consigliati con più rigore, solo per specifiche occasioni o carenze.

L'integratore di domani? In capsule biotech da assumere senza acqua

Guardando alla forma futura degli integratori, 1 italiano su 2 (52,7%) li preferirebbe in capsule, ma con un elemento di innovazione: un involucro biotech tale per cui si possono assumere senza acqua. Il 30,8% degli italiani li vorrebbe assumere liquidi, in fiale di materiale bio. Molto più staccati quelli che li preferirebbero in polvere, da spargere sul cibo come una spezia (9,7%) o in gocce (6,8%).

Un prezioso strumento per la sostenibilità dei sistemi sanitari

Quello degli integratori alimentari è un comparto in grande ascesa, che nel 2022 ha superato i 4 miliardi di euro di fatturato. L'Italia è il leader europeo nel mercato degli integratori,

coprendo abbondantemente il 26% del valore totale dello stesso, che in Europa supera i 13 miliardi di euro.

«Grazie alla forte impronta innovativa del comparto – afferma il Presidente Germano Scarpa – siamo impegnati a ricercare e progettare gli integratori del futuro, che dovranno rappresentare un sostegno sempre più mirato e strategico per il benessere delle persone. Un utilizzo più strutturato degli integratori nei prossimi anni, in linea con quanto auspicato dagli italiani nello studio del Future Concept Lab, può costituire un'importante risorsa per i sistemi sanitari nazionali. Un'elaborazione PwC Italia su dati Food Supplements Europe ha stimato in 1,3 miliardi di euro il potenziale risparmio annuale del sistema sanitario nazionale correlato a minori casi di ospedalizzazione, se le persone over 55 o a rischio di malattie cardiovascolari assumessero Omega3 regolarmente. Allo stesso tempo, se la popolazione a rischio assumesse giornalmente Calcio e Vitamina D si potrebbero riscontrare minori fratture ossee correlate all'osteoporosi ed avere così un potenziale risparmio per il SSN di 0,7 miliardi di euro».

Le priorità future del comparto? digitalizzazione, innovazione e sostenibilità

Infine, guardando al futuro del settore degli integratori alimentari, secondo una recente indagine del Centro Studi Integratori & Salute, tra gli ambiti di azione prioritari su cui intervenire nei prossimi anni, al primo posto le aziende mettono l'integrazione e lo sviluppo digitale dei processi aziendali (43%), seguita dagli strumenti digitali per la gestione dell'informazione medico-scientifica (28%), l'Internet of things (20%), gli strumenti digitali per la gestione della relazione con il farmacista (8%) e i sistemi di visualizzazione, realtà virtuale e aumentata (1%).

INGREDIENTI DI QUALITÀ PER INTEGRATORI ALIMENTARI



PREBIOTICI E FIBRE

FUNGHI MEDICINALI

- **REISHI** (*Ganoderma lucidum*) 
estr., min. 39 % Beta-Glucani
- **SHIITAKE** (*Lentinula edodes*)
estr., min. 15 % Polisaccaridi, ws
- **POM POM** (*Hericium erinaceus*) 
estr., min. 28 % Beta-Glucani



FOS E INULINA

- **YACÓN POLVERE** 
100 % dal tubero, ~ 20 % FOS
- **INULINA DA AGAVE**
estratto, 88 - 92 %
- **TOPINAMBUR POLVERE DI SUCCO** 
fermentato, min. 10 % Inulina

FIBRA ALIMENTARE

- **CUTICOLA DI PSILLIO**
EP, USP, 95 % 60 mesh
- **BETA-GLUCANI DA AVENA**
min. 70 % Beta-(1,3/1,4)-D-Glucani
- **BAOBAB POLPA DI FRUTTO** 
~ 75 % solubile e 25 % dispergibile

antonazzo@pfannenschmidt.de
Tel. +49 40 555 866 63
www.pfannenschmidt.de



PFANNENSCHMIDT - HAMBURG

Italia, Paese più anziano d'Europa

Il ruolo degli integratori per mantenere lo stato di benessere

Proprio l'Italia, secondo i dati Eurostat, è il Paese in Europa con il più alto numero di abitanti in età avanzata. Tra i segreti della longevità dei nostri connazionali: una sana alimentazione, attività fisica e anche il corretto utilizzo di integratori alimentari.

Secondo un recente studio condotto dal Future Concept Lab e commissionato da Integratori & Salute, l'associazione che rappresenta il settore degli integratori alimentari in Italia e che fa parte di Unione Italiana Food, negli ultimi 12 mesi, l'83% degli italiani over 65 ha utilizzato almeno un integratore (di fronte a una media nazionale del 73%). In particolare, sono i supplementi per le ossa e per le articolazioni quelli più utilizzati nella terza età: vi ricorre il 43% degli over 65. Un dato quasi doppio rispetto alla media nazionale, che si attesta al 24%. Tra i più adoperati dalla Silver Generation, ci sono anche gli integratori per i problemi intestinali: ne fa uso 1 over 65 su 4 (25%, contro una media del 17%), e anche i supplementi per il benessere cardiovascolare, usati dal 17% (contro una media del 9%). L'acquisto degli integratori da parte delle persone più avanti con l'età passa soprattutto attraverso i canali tradizionali. Gli over 65 si informano principalmente presso i professionisti della salute come medico e dietologo (58,6%) e oltre 8 su 10 (l'82%) acquistano i prodotti in farmacia o parafarmacia (la media nazionale è del 70%). Per il 63%, infine, l'integratore "del futuro" dovrebbe essere assunto senz'acqua ed essere più facilmente deglutibile. Con l'invecchiamento della popolazione e l'aumento dei costi dei servizi sanitari nazionali, gli integratori possono rappresentare una risorsa utile per migliorare la qualità della vita e contribuire a contenere la spesa sanitaria. Del resto, secondo l'ultimo rapporto Eurispes, un terzo dei cittadini italiani afferma di aver dovuto rinunciare a prestazioni e/o interventi sanitari per indisponibilità delle strutture e liste di attesa.

Un'elaborazione PwC Italia su dati Food Supplements Europe ha stimato in 1,3 miliardi di euro il potenziale risparmio annuale del sistema sanitario nazionale correlato a minori casi di ospedalizzazione, se le persone over 55 o a rischio di malattie cardiovascolari assumessero regolarmente Omega 3. Allo stesso tempo, se la popolazione a rischio assumesse giornalmente calcio e vitamina D, si potrebbero riscontrare minori fratture ossee correlate all'osteoporosi e avere così un potenziale ulteriore risparmio per il SSN di 0,7 miliardi di euro.

Le altre generazioni a confronto

Lo studio realizzato dal Future Concept Lab sul mondo degli integratori alimentari ha individuato cinque nuclei generazionali (dai 25 ai 65 anni) che hanno mostrato caratteristiche distintive per quanto concerne gli orientamenti socioculturali, il rapporto con l'alimentazione e la salute e le tendenze nel consumo di integratori alimentari.

UFFICIO STAMPA
INTEGRATORI & SALUTE
UNIONE ITALIANA FOOD
INC – ISTITUTO NAZIONALE
PER LA COMUNICAZIONE

S. Ranaldi
s.ranaldi@inc-comunicazione.it

#1. “Pro actives” (giovani adulti 25-34 anni): nativi digitali, attenti alla dieta, amano il fitness

Sono il cuore dei Millennials e propongono la più evoluta integrazione tra la vita reale e digitale, che apprezzano più di ogni altra generazione (33%). Orientati al “problem solving”, l’83,3% dichiara di usare integratori alimentari, che servono a riequilibrare la dieta e bilanciare l’alimentazione (per il 32,7% degli intervistati) e a integrare vitamine e proteine (per il 22,4%). Praticano attività fisica e movimento più di tutti (il 23,7% rispetto alla media del 20,8%). Per quanto riguarda l’alimentazione, dichiarano di puntare su risultati “specifici”, come controllare le calorie, gli zuccheri, i grassi (il 26,3% rispetto a una media del 21,9%). Sono i più attenti alla tutela della salute: cercano – più di ogni altra generazione – alimenti che li aiutino a prevenire disturbi e problemi (il 35,9% rispetto a una media del 27,3%). 3 su 10 (32,7%) sostengono infine che, in alcune fasi della vita, gli integratori siano proprio necessari per integrare specifiche carenze.

#2. “Pro tasters” (giovani adulti 35-44 anni): edonisti, alla ricerca del bello e del benessere

A guidare questo nucleo generazionale è la ricerca di esperienze originali, sia sotto il profilo sensoriale che culturale. Sono i più sensibili alla cura estetica in ogni oggetto, prodotto, ambiente (20,1%) e più di 8 su 10 (82,1%) dichiarano di consumare integratori. La ricchezza delle loro esperienze personali li conduce a nuove consapevolezze nel consumo: gli integratori vengono usati da questa generazione soprattutto per sostenere il benessere psico-fisico (compresi il sonno e la stanchezza): affermazione condivisa dal 68,5% (rispetto al 64,5% della media e più di ogni altra generazione).

#3. “Pro families” (giovani adulti 30-39 anni): l’organizzazione è alla base del loro equilibrio

L’interesse verso sé stessi rimane centrale per questa generazione, ma si amplia fino a comprendere la coppia e in prospettiva (affettiva) i figli. L’organizzazione familiare (39,7%) e la preoccupazione (12,2%) orientano la loro vita quotidiana. La frequentazione dei social network e le community li aiutano a sviluppare la prima e affrontare la seconda.

I “pro families” sono quelli che – tra le generazioni fino ai 45 anni – seguono maggiormente (30,1%) un equilibrato regime alimentare, con un mix di verdure, frutta, proteine, carboidrati. Per loro è importante promuovere un legame “in evoluzione” tra salute e alimentazione, anche attraverso il mondo digitale. Per mezzo di partnership collaborative (con le farmacie, per esempio), coltivano l’interesse per gli integratori che considerano funzionali a colmare le carenze dell’organismo per sé e i propri figli (è così per il 26,9% rispetto al 16,9% della media). A farne uso, nel complesso, sono l’82,7%.

#4. “New normal” (adulti 40-54 anni): credono nell’innovazione e si fidano degli esperti

Più di ogni altra generazione, quella dei “New Normal” è alla ricerca di soluzioni innovative, che la ricerca scientifica metterà a disposizione per migliorare la propria condizione di salute nel tempo, integrando la propria dieta quotidiana (26,5%).

**Ufficio stampa
Integratori & Salute
Unione Italiana Food
INC – Istituto Nazionale
per la comunicazione**

L'83% del campione usa integratori alimentari e il 68,2% li acquista in farmacia/parafarmacia (mentre il 26,7% al supermercato). Quasi 1 su 2 (49,7%) fa affidamento a fonti di informazione attendibili, seguendo il parere degli esperti (come medici, dietologi, farmacisti). I "New Normal" considerano gli integratori un utile complemento ai farmaci tradizionali, in caso di specifiche malattie: lo dichiara il 54%. Tra le funzioni principali attribuite a questi prodotti, per questa generazione c'è quella di migliorare il sistema immunitario (32,1% del campione).

#5. "Singular women" (donne tra 55 e 65 anni): pragmatiche promotrici della sostenibilità

L'innovazione green, sia funzionale che creativa, in un'ottica di impegno e assunzione di responsabilità, è una priorità essenziale per il 67,1% di questo nucleo generazionale, che fa uso di integratori alimentari per l'83,6%. Circa la metà (48,4%) crede nell'importanza di tradurre i principi della difesa dell'ambiente, dell'economia circolare, della sostenibilità sociale in azioni creativo-educative, con la richiesta di ritrovare basi scientifiche nei contenuti dell'informazione. Rispetto alla percezione e all'uso di integratori, questa visione sostenibile si concretizza nella volontà di "prevenire e mantenere il proprio benessere", che tra le donne sfonda l'80% dei consensi, con declinazioni salutiste e rigenerative, in linea con l'economia circolare.

Offriamo soluzioni
d'avanguardia per il
settore nutraceutico

NutraFutura è un'azienda specializzata nella progettazione, sviluppo e fornitura di ingredienti innovativi, di alta qualità e scientificamente supportati per il settore nutraceutico, dei supplementi dietetici, della nutrizione sportiva e dei prodotti cosmeceutici.

NutraFutura S.r.l.

www.nutrafutura.com
info@nutrafutura.com

SIMBIΩ

UNLOCK THE
REAL POWER
OF NUTRIENTS

Non c'è efficacia senza assorbimento, per questo abbiamo sviluppato SIMBIΩ, una tecnologia proprietaria in grado di migliorare la capacità fisiologica dell'intestino di assorbire molecole con bassa biodisponibilità.

Senza modificare la molecola o principio attivo, SIMBIΩ agisce sulla capacità spontanea dell'intestino aumentando lo scambio e i flussi, favorendo l'assorbimento plasmatico.

Grazie alla tecnologia SIMBIΩ, naturale e priva di effetti collaterali, la molecola insolubile viene assorbita dalle cellule per poi essere distribuita in circolo, raggiungendo l'organo bersaglio ed espletando la sua attività biologica in modo più efficace.

IN MEMORIAM

Bruno Scarpa



Specialista in scienza dell'alimentazione a indirizzo nutrizionistico ed esperto in dietetica e nutrizione sul versante regolatorio, è stato un punto di riferimento della Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione del Ministero della Salute per quasi 40 anni.

Lo ricordiamo in particolare per i 13 anni di dirigenza dell'Ufficio IV (Alimenti particolari, integratori e nuovi alimenti) durante i quali ha seguito tali argomenti a livello nazionale e internazionale. È stato infatti la figura chiave dell'intero quadro normativo per gli integratori alimentari in Italia e ha contribuito alla regolamentazione a livello UE. Durante la sua attività, il mercato italiano degli integratori alimentari è triplicato di valore diventando il più grande d'Europa.

Gentile e sempre disponibile, con posizioni ferme ma aperto al confronto, senza mai perdere di vista la situazione contingente. Ha sempre avuto una grande passione per il suo lavoro e, quando è stato costretto al pensionamento per motivi di salute nel 2021, aveva ancora molti progetti incompiuti per migliorare la regolamentazione a livello nazionale e comunitario.

Lo rimpiangono tutti gli operatori del settore che hanno avuto la fortuna di conoscerlo.

2023

Indice aziende di settore

INflash

II ingredienti

ACEF www.acef.it • **BARENTZ SERVICE** www.barentz.it • **GARZANTI SPECIALTIES** www.garzantispecialties.com
L.R. FLAVOURS & FRAGRANCES INDUSTRIES www.lrindustries.it • **NUTRACEUTICA** www.nutraceutica.it
RES PHARMA www.respharma.com • **SACCO SYSTEM** www.saccosystem.com
VARIATI www.variati.it • **VIVATIS PHARMA ITALIA** www.vivatis.it

VI materie prime di origine naturale

EPO ESTRATTI PIANTE OFFICINALI www.eposrl.com • **LEHOSS ITALIA** www.lehvoss-nutrition.com
NATING ITALIA www.natingitalia.it • **NUTRATRADE** www.nutratradesrl.com

VIII materie prime

SHANGHAI FREEMEN EUROPE www.shanghaifreemen.com

IX recruitment

JOB ON BEAUTY www.joboneauty.com

IX società di servizi conto terzi

DONINI www.doninisrl.it • **KIARAFARMA** www.kiarafarma.it
LABORATORIO TERAPEUTICO M.R. www.mr1930.it • **TRUFFINI & REGGÈ FARMACEUTICI** www.truffini.it

ACEF Spa

ingredienti

Promuoviamo benessere

ACEF Nutraceutica distribuisce oltre 1.600 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, Hi-Food, Matrix Fine Sciences, PhenbioX.



Via Umbria 8/14
29017 Fiorenzuola d'Arda (PC)
tel +39 0523 241911
nutraceutica@acef.it
www.acef.it

Certificazioni

ISO 9001:2015, ISO 14001:2015, ISO 45001:2018, BIO in conformità al Reg. CE 834/2007.

BARENTZ SERVICE Spa

ingredienti

Barentz Service Spa nasce nel 2005 dalla joint-venture tra una storica azienda di distribuzione italiana, Chemservice SpA, e Barentz International, una delle più consolidate aziende di distribuzione di materie prime, ingredienti e additivi dedicata al mercato del Life Science. Unione che ha permesso ancor di più l'accesso facile e diretto a fornitori internazionali di primo piano e un portafoglio di prodotti in grado di soddisfare tutte le esigenze dei nostri clienti.

I nostri punti di forza: collaboratori tecnicamente preparati che offrono le migliori soluzioni per ogni esigenza dei nostri clienti; stock adeguato che consente consegne in tempi realistici; trasparenza nella gestione delle relazioni; informazioni circa i trend di mercato sia Nazionali sia Globali; team Qualità efficiente ed efficace.

In poche parole, in Barentz Service la nostra passione è proporre le migliori soluzioni per i nostri clienti grazie anche al supporto formulativo dei laboratori del Gruppo.

La continua attenzione verso prodotti innovativi ed in accordo con le sempre più stringenti normative europee ci permettono di proporci come partner affidabile.

Da sottolineare la certificazione di sostenibilità "Ecovadis", a dimostrazione del nostro costante impegno a difesa dell'ambiente.



Via Privata Goito, 8
20037 Paderno Dugnano (MI)
tel 02 99050404
fax 02 99500092
info.desk@barentz.it
www.barentz.it

Abbiamo aderito sia al programma Responsible Care che al programma UN Global Compact.

Siamo certificati ISO 9001 2015

GARZANTI SPECIALTIES Spa

ingredienti

Fondata nel 1921 da Aldo Garzanti, che ha dato il suo nome alla casa editrice che – nei decenni che seguirono la II Guerra Mondiale e sotto la guida del figlio Livio – è diventata in Italia e in Europa una tra le più prestigiose per contributo culturale. Con lo stesso spirito, Garzanti Specialties rappresenta da un secolo l'eccellenza nel settore della distribuzione di specialità per l'industria.

Grazie a una profonda conoscenza tecnica e commerciale, oggi Garzanti Specialties ricerca, valida e distribuisce una vasta gamma di prodotti nei settori tradizionali e anche ingredienti per una più ricca, sana ed equilibrata alimentazione umana (food, nutraceutico) e animale (feed, pet food).

Garzanti Specialties distribuisce:

GREENVIT: ARONVIT®, CALMOMIX® e FENACTIVE®, solo alcuni degli estratti brandizzati disponibili.

OHLY: produttore tedesco di estratti di lievito, beta glucani, miele in polvere e molto altro.

JYOT: produttore indiano di Psyllium.

YESHERB: frutta e verdura in polvere, alghe , anche BIO.

GAZIGNAIRE: produttore francese di acque floreali e olii essenziali

INDYK: produttore spagnolo di olii vegetali

THT: produttore belga di probiotici

SPEZIE: lavoriamo con i più grossi importatori e vagliatori di spezie.

AROMI: soluzioni ad hoc per soddisfare le diverse esigenze produttive.



Uffici: Via E. Tazzoli, 6

20154 Milano (MI)

Magazzino: Via Olona, 79

21042 Caronno Pertusella (VA)

tel 02 625421

info@garzantispecialties.it

www.garzantispecialties.com

Completano la gamma vitamine, sali minerali e commodities quali acido citrico e ascorbico.

Nel corso degli anni è stato costantemente perseguito l'obiettivo di un miglioramento degli standard di qualità e sicurezza e in quest'ottica è certificata UNI EN ISO 9001/14001/22000/45001 e FAMI QS.

L.R. FLAVOURS & FRAGRANCES INDUSTRIES Spa

ingredienti

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 farmaceutico 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.



Via Pantano, 24 • Contrada Valcorrente

95032 Belpasso (CT)

tel +39 095 7135944 PBX

NUTRACEUTICA Srl

ingredienti



COMPANY
PROFILES

INNOVATIVI PER NATURA

Nutraceutica coniuga l'esperienza di oltre vent'anni d'attività in campo nutrizionale e fitoterapico con una costante spinta all'innovazione tecnica e scientifica per offrire ingredienti funzionali di alta qualità ed elevato valore aggiunto. Fondata nel 2002, oggi l'azienda è leader nel settore vantando partnership esclusive con fornitori di primissimo piano e un portafoglio di prodotti d'eccezione sempre caratterizzati da **qualità, efficacia e sicurezza d'uso**, compreso un ampio assortimento di referenze per uso feed.

I nostri servizi

Selezioniamo i nostri prodotti sui mercati internazionali stabilendo **esclusive di distribuzione con i migliori produttori e fornitori**; collaboriamo con le **Università e i dipartimenti R&D** delle aziende del Gruppo VOS per sviluppare nuovi attivi scientificamente supportati. Offriamo ai clienti consulenza a 360° e garantiamo sempre la **personalizzazione della pesata per i prodotti a catalogo**, confezionandoli in base alle esigenze del cliente.

Distributore per l'Italia in esclusiva dei prodotti:

- **AFRIPLEX:** Aspalathus GRT 14% aspalatina
- **EVRA:** Annurtrofil®, Almarid®, Balmex®, Bindgra®, Broccox®, Cafftop-HRD, Citricooos®, Melissa HRD®, SDE Salvia, Propoli titolata in galangina e quercetina HRD, Rosmarex®, Solanred®, Vegantop® (miscela vegetale), estratti secchi da filiera italiana
- **KARALLIEF:** Karaheart™, Karaliv™
- **Linea di probiotici** "Powered by Chr. Hansen"
- **PHARMANAGER:** Chondro'Sea©, Cranbe'Clear®, Nattiase®, Res'Vine®
- **TAIYO:** Sunactive®, Sunfiber®, SunAmla70®, SunQ10®, Sunelderberry®, Sunphenon®, Teavigo®



Via Idice, 270/1
40050 Monterenzio (BO)
tel 051 929833
fax 051 929830
info@nutraceutica.it
www.nutraceutica.it

Specialità:

- Berberistat™
- Enzi-mix®
- Fish-Pep™
- Kre-Alkalin®
- Melon-Up®
- Oligopin®
- Olivattiva®
- Phytopin®
- Powder Oils®
- Riboife®
- Rice-Kolin®
- Richberry 6000®
- Tocotrienoli Gold-Trie™
- Urinose™
- ZMA®

RES PHARMA Srl

ingredienti



COMPANY
PROFILES

La divisione Nutrition&Health di Res Pharma è specializzata nella selezione di ingredienti per i settori nutraceutico, alimentare e farmaceutico:

- Antiossidanti • Acidi citrici • Aromi naturali • Carotenoidi
- Estratti aromatici • Estratti vegetali • Fenilcapsaicina (axivite)
- Mix vitaminici • Nutra specialties • Enzimi • Vitamine

È distributore autorizzato per l'Italia di:

- SternVitamins • SternEnzymes • Muehlenchemie • Deutscheback • Greentech
- Citrique Belge • Axichem • Balestrini oli vegetali



Via G.Pastore, 3
20056 Trezzo s/A (MI)
tel 02 90994.1
f.sinibaldi@respharma.com
www.respharma.com

SACCO SYSTEM

ingredienti



COMPANY
PROFILES

Sacco System è l'hub biotecnologico internazionale dedicato all'industria alimentare, nutraceutica e farmaceutica che vende e distribuisce i suoi ingredienti in più di 110 paesi nel mondo.

Con 3 impianti produttivi certificati GMP, Sacco System è in grado di supportare le aziende nello sviluppo, nella validazione dei processi e nella produzione commerciale di probiotici, postbiotici, next-gen, bioterapici e LBP.

I nostri punti di forza

- 3 impianti Farmaceutici GMP (Cadorago e Zelo B.P.)
- Pilota / Scaling Up disponibile in sito
- Flessibilità nel volume di produzione (da 600 a 40.000 litri)
- Un customer service dedicato
- Presenza internazionale
- Collaborazioni scientifiche presenti in più paesi
- Storia e tradizione (dal 1948)

SACCO
system

Supporting food culture & life

Via A. Manzoni, 29/A

22071 Cadorago (CO)

tel +39 031 8866611

info@saccosystem.com

www.saccosystem.com

VARIATI Spa

ingredienti



COMPANY
PROFILES

Variati è azienda leader nella distribuzione d'ingredienti e principi attivi naturali nel settore nutraceutico, certificata UNI EN ISO 9001:2015 e UNI EN ISO 14001:2015.

- **Batteri lattici tindalizzati** – Lallemand
- **Bega Bio™ Lactoferrin**: lattoferrina 95% – Bega Bionutrients
- **BetaVia Complete™**: dal mondo delle alghe un alleato per la salute del sistema immunitario e gastrointestinale – Kemin
- **Bioecolians®**: gluco-oligosaccaridi – Fibra prebiotica con nuovo studio clinico – Solabia
- **ChondrActiv™**: collagene idrolizzato tipo II, condroitin solfato e acido ialuronico – Diana Food
- **Cranpure™**: linea completa di estratti di Cranberry – Diana Food
- **DailyZz™**: estratto naturale clinicamente testato per la qualità del sonno e del giorno dopo – Kemin
- **Gastro-AD®**: ingrediente naturale per il contrasto delle ipersecrezioni gastriche – Lallemand LBI
- **Lalmin® Vita D**: lievito inattivato naturalmente arricchito in vitamina D – Lallemand LBI
- **Naticol®**: peptidi di collagene da pesce clinicamente testati – Weishardt
- **OleoGrape Seed Extract**: soluzione naturale per la salute osteoarticolare – Grap'Sud

VARIATI

Via Monte Rosa 49/51

20863 Concorezzo (MB)

tel 039 611581

info@variati.it

www.variati.it

- **Ribocare® e Ribodiet®**: nucleotidi puri ed estratto di lievito ricco in Nucleotidi – Prosol
- **Vivomega™ Platinum**: oli da pesce ad elevata concentrazione di omega-3 (EPA/DHA) – GC Rieber
- **Welltan**: tannini da estratti vegetali clinicamente testati per il benessere gastrointestinale – Silvateam

VIVATIS PHARMA ITALIA Srl

ingredienti



COMPANY PROFILES

Vivatis Pharma è una società specializzata nella fornitura di servizi farmaceutici. Oltre alla nostra sede ad Amburgo operiamo con filiali in Spagna, Italia, Francia, Polonia e Cina. In forza della nostra presenza internazionale, offriamo opportunità di marketing, di ricerca di nuovi ingredienti e le migliori opportunità di vendita ai nostri clienti e partner.

Il nostro segno distintivo: elevate conoscenze settoriali ed esperienza nel nostro settore. La competenza scientifica e commerciale del nostro team garantisce un servizio di assistenza affidabile per i nostri partner; inoltre garantiamo un supporto completo attraverso la nostra rete di contatti internazionale. La nostra massima priorità è essere flessibili, efficienti e applicare un approccio trasparente al business. Tutto ciò ha reso a Vivatis un successo costante su tutti i mercati. Il nostro compito quotidiano è sostenere questi risultati per noi e per i nostri partner. La crescita costante del business ci permette di creare, oltre che nuove opportunità, anche un efficiente previsionale di crescita, sia come servizi e prodotti offerti sia come nuove risorse da inserire nell'immediato futuro al fine di essere sempre più tempestivi nelle risposte ed efficaci nelle nostre azioni, con un occhio di riguardo al miglioramento costante della *supply chain* e alla *customer satisfaction*.



Via Marsala 34 - Torre A
21013 Gallarate (VA)
tel/fax 0331 782975
g.cerana@vivatis.it
www.vivatis.it

Vivatis si propone come partner multi servizio e multi fornitura alle aziende del settore farmaceutico e del settore nutrizionale.

EPO ESTRATTI PIANTE OFFICINALI Srl

materie prime di origine naturale



COMPANY PROFILES

1933-2023: DA 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 (bio-



tel +39 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)

logico) sono un riconoscimento per la qualità e la sicurezza degli estratti EPO ed una garanzia per il cliente.

LEHVOSS ITALIA Srl

materie prime di origine naturale

La divisione LEHVOSS 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 di LEHVOSS Group sotto la direzione di Lehmann & Voss & Co. KG di Amburgo.

LEHVOSS WebApp

www.lehvoss-nutrition.com/product-folder



Viale Italia 2 • 21040 Origgio (VA)

tel 02 96446411

luca.campisi@lehvoss.it • 340 670 2341

www.lehvoss-nutrition.com

NATING ITALIA Srl

materie prime di origine naturale



COMPANY
PROFILES

PRODUZIONE DI ESTRATTI VEGETALI CON e SENZA MALTODESTRINA

Nating è un'azienda italiana produttrice di **estratti vegetali** e **frutta/verdura spray** per il settore nutraceutico, alimentare, farmaceutico.

- **Estratti vegetali** convenzionali e con **NUOVI STUDI CLINICI (diabete, indice glicemico) e pre-clinici (termogenesi e perdita di peso)**
- Estratti per celiaci e vegani
- Estratti biologici
- Estratti secchi, fluidi, glicerici

Il metodo **NatIng DEFS®** permette di mantenere inalterati i macro/microelementi, macro-nutrienti ed oligoelementi essenziali naturalmente presenti nelle matrici vegetali e propri di un regime dietetico sano, come evidenziato dalle recenti linee guida e ricerche scientifiche.

Un flusso di processo garantito dal nucleo produttivo nating grazie al sistema performante di camere climatiche professionali (**PCR® Professional Climatic Room**) valorizza la qualità degli **estratti vegetali** ed **ingredienti naturali NatIng**.



Via Molinari 45/47

26845 Codogno (LO)

tel 0377 1963374

info@natingitalia.it

www.natingitalia.it

Nating è certificata **GMP, ISO 45001, ISO 14001, ISO 22000, ISO 9001, Vegan, Kosher e Bio**.

NUTRATRADER Srl

materie prime di origine naturale

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, Francia 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 collabo-



razione dell'Università degli Studi di Pavia, eccellenza accademica in ambito nutrizionale e nell'analisi delle materie prime.

SHANGHAI FREEMEN EUROPE

materie prime



COMPANY
PROFILES

Shanghai Freeman è una società internazionale fondata nel 1995. L'Azienda fornisce e produce materie 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 Shanghai Freeman è situata a Shanghai ma l'Azienda vanta una presenza globale grazie alle sue filiali dislocate in Europa (Paesi Bassi, Germania, Inghilterra), Stati Uniti (East & West Coast), Australia e Giappone, con uffici e magazzini.

Shanghai Freeman fornisce soluzioni tecniche, market intelligence, report mensili dettagliati e ingredienti di elevata qualità.



JOB ON BEAUTY Srl

recruitment



COMPANY PROFILES

Job On Beauty è la recruitment company specializzata nel mercato Beauty & Healthcare. Le nostre aree di competenza sono: **Cosmetica & Personal Care, Nutraceutica & Food, Farmaceutica & Medical Device.**

Offriamo servizi di **Ricerca & Selezione del personale, HR Counseling, Outplacement e Formazione continua** per le aziende della filiera.

Il nostro team di **esperti e appassionati HR**, salute e bellezza, garantisce alle aziende profili qualificati e specializzati attraverso uno **processo di recruitment** rapido e puntuale, che si fonda su una metodologia consolidata a più fasi.

Job On Beauty è supportata inoltre da una **Direzione Scientifica** nelle attività di formazione, garantendo un approccio scientifico al settore.

Job è anche un **network professionale** costituito unicamente da esperti del settore: la nostra piattaforma accoglie talenti e professionisti del mondo Healthcare & Beauty, formando una vera e propria rete professionale specializzata volta a favorire gli incontri vincenti con le aziende.

Job On Beauty è infatti **partner di stakeholder affermati nel settore Beauty & Healthcare**. Nel corso degli anni abbiamo stretto collaborazioni che ci consentono di **cogliere le opportunità del mercato** attraverso un continuo confronto con i principali partner e player e, di conseguenza, **offrire servizi mirati e di qualità** alle aziende e ai candidati registrati alla piattaforma Job.



Sede legale:

Via Don Natale Fedeli, 3
20020 Arese (MI)

Sede operativa:

Centro Direzionale Milano 2
Palazzo Bernini, Via Fratelli Cervi

20090 Segrate (MI)

tel +39 02 124120214

info@jobonbeauty.com

www.jobonbeauty.com

DONINI Srl

società di servizi conto terzi

- Stabilimento di produzione per conto terzi di integratori alimentari, dietetici e nutraceutici.
- Studio, sviluppo e produzione di liquidi orali, polveri e compresse.
- **Forme liquide:** soluzioni, sospensioni, emulsioni, sciroppi e gel, confezionati in flaconcini monodose, spray orali, gocce, stickpack, buste e flaconi in vetro e pet.
- **Forme solide:** compresse confezionate in blister/pilloliera e polveri confezionate in stickpack orosolubili e bustine.
- Impianto di flash-pastorizzazione.
- Studio e sviluppo di nuove formulazioni.
- Assistenza tecnico-scientifica e regolatoria.
- Studi di stabilità.
- Allestimento dossier tecnici.
- Laboratorio interno analisi microbiologiche e chimico-fisiche con HPLC.
- Flessibilità lotti di produzione.
- Produzione di pilot batches e scale up industriale.

Via Ecce Homo, 15
37054 Nogara (VR)

tel 0442 88922

info@doninisrl.it

www.doninisrl.it

KIARAFARMA Srls

società di servizi conto terzi

Azienda fondata nel 2017, con l'obiettivo principale di fornire servizi di alta qualità come produzione, confezionamento primario e secondario, sviluppo formulazioni per nuovi prodotti ed assistenza regolatoria per conto terzi di integratori.

La nostra organizzazione prevede la produzione di solidi: capsule, softgel, compresse semplici e rivestite, bustine.

Le nostre produzioni sono gestite con molta flessibilità e quindi possiamo produrre anche piccoli lotti, soprattutto quando vengono commissionati come "prodotti lancio".



Via Vittorio Grassi nn. 9/15

00155 Roma

tel 06 2291945

kiarafarma@post.com

www.kiarafarma.it

LABORATORIO TERAPEUTICO M.R. Srl

società di servizi conto terzi

Azienda fondata nel 1930 con più di cinquant'anni di esperienza nella produzione cosmetica e nutraceutica.

- Produzione e confezionamento conto terzi.
- Ricerca e sviluppo di nuovi prodotti.
- Assistenza regolatoria.
- Piccole produzioni personalizzate.
- **Integratori alimentari** autorizzati dal 1999.
- Solidi: compresse, capsule, bustine, liofilizzati, polveri.
- Liquidi: sciroppi, flaconi, flaconcini monodose, tappo tranciante, contagocce.
- **Cosmetici** autorizzati dal 1986.
- Creme, balsami, dentifrici, pomate, shampoo, bagnoschiuma, tonici, emulsioni, oli, liquidi.



Via D. Veneziano, 13

50143 Firenze

tel 055 714724 • fax 055 708371

info@mr1930.it

www.mr1930.it

TRUFFINI & REGGÈ FARMACEUTICI Srl

società di servizi conto terzi

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.



Via Privata Oslavia, 18

20134 Milano

tel 02 26412402 • fax 02 2158657

truffini@truffini.it

www.truffini.it



Ti aiutiamo a far crescere il 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

fagron.it



Fagron
personalizing
medicine

Ingredients powered by science

Ricerca, sviluppo e commercializzazione
di ingredienti esclusivi
ad alto valore scientifico
per l'industria nutraceutica.

**Da oltre 25 anni
alla base del tuo
successo.**

www.giellepi.com



Scopri di più