

TRATTATO ITALIANO DI NUTRACEUTICA CLINICA

*Seconda
edizione*

a cura di

Arrigo F. G. Cicero

Presidente Società Italiana di Nutraceutica

AUTORI

LUDOVICO ABENAVOLI, AESHA ALLAM, FABRIZIO ANGELINI, GIOVANNI BARBARA, MARTINA BARCHITTA, GUIDO BASILE, LAURA BAZZICHI, LUCA BELLI, MARIA ANTONIETTA BIANCHI, FRANCESCO BONETTI, CLAUDIO BORGHI, SIMONE BOTTI, GIULIA BRANCIFORTE, PATRIZIA BRIGIDI, GLORIA BROMBO, MARIUCCIA BUCCI, MARIA GRAZIA CAGETTI, TOMMASO CAI, CALOGERO CALABRÒ, ARIANNA CARDELLA, SARA CARNEVALE, ROBERTO CASALE, MANUELA ERIKA CAVALLARO, TOMMASO CECCATO, HELLAS CENA, ARRIGO F.G. CICERO, SILVIA CIRIO, LUIGI COLECCHIA, ALESSANDRO COLLETTI, MARIA VITTORIA CONTI, CESARE CREMON, PAOLO CRENNA, ANGELA D'ANGELO, SERGIO DAVINELLI, BARBARA DE CONNO, FRANCESCO DE SETA, MICHELA DEL PRETE, GIUSEPPE DEROSA, ANTONINO DI PIETRO, MARIACHIARA DI PIPPO, GIANLEONE DI SACCO, OLGA DISOTEO, MARCO DONATI SARTI, GIUSEPPE EVOLA, CLAUDIA FAINI, CECILIA FOCESATO, FEDERICA FOGACCI, ALESSIO FRANZESE, ANDREA FRATTER, LIDIA GAVAZZI, ROCCO LIGUORI, FRANCESCO LUZZA, PAMELA MAFFIOLI, FILIPPO MAGGI, VITTORIO MAGRI, BRUNO MANDALARI, CINZIA MANNOZZI, GIOVANNI MARASCO, DANIELE MATTEVI, ALESSANDRO MEDORO, DOMENICO MORANO, BARBARA MOSTACCI, FRANCESCO MOZZANICA, FABRIZIO MURATORI, FILIPPO MURINA, MAURIZIO MUSCARITOLI, BARBARA PALA, GIANPAOLO PERLETTI, GIULIA PIERANGELI, ANDREA PRETI, GIORGIA PROCACCIANTI, FABIO RINALDI, SARA ROGGIANI, ELISA ROSSI, GIANNI SAGRATINI, CLAUDIA SALERNO, PIERCARLO SARZI-PUTTINI, GIOVANNI SCAPAGNINI, GIUSEPPE GUIDO MARIA SCARLATA, GIANLUCA SCUDERI, ANGELIKI SOFRONIOU, ROCCO SPAGNUOLO, ELENA SPEDICATO, KONSTANTINOS STAMATIOU, EVELINA SURACI, MATTEO TIECCO, GIULIANO TOCCI, CAMILLA TONDI, PAOLO TONDI, ALBERTO TRINCHIERI, SILVIA TURRONI, FEDERICO VIGNATI, SAURO VITTORI, GIOVANNI ZULIANI.

Edizioni Scripta Manent s.n.c.
Via Melchiorre Gioia, 41/A - 20124 Milano
Tel. 02 70608060
E-mail: info@edizioniscriptamanent.eu

Copyright © 2026 Edizioni Scripta Manent s.n.c.

Tutti i diritti riservati
È vietata la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo
senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

ISBN 978-88-908455-9-8

Stampato in Italia da Àncora s.r.l. - Milano

DICHIARAZIONE DI ESCLUSIONE DI RESPONSABILITÀ

Edizioni Scripta Manent s.n.c. declina qualsiasi responsabilità per la pubblicazione di testi, foto, figure e tabelle forniti direttamente dagli Autori e dal Curatore dell'opera.

Ringraziamenti

*Desidero esprimere, innanzitutto, la mia più profonda gratitudine al Prof. **Cesare R. Sirtori**, autentico fondatore scientifico della nutraceutica italiana, la cui visione pionieristica ha tracciato il solco entro cui questa disciplina continua a crescere e consolidarsi. Un ringraziamento particolarmente sentito va al Prof. **Claudio Borghi**, con il quale nel 2011 ebbi l'onore di realizzare un'opera antesignana: non la prima edizione del presente trattato, ma il suo vero progenitore culturale, il "nonno" ideale dell'opera che oggi vede la luce in una forma più matura e compiuta.*

*Un sincero tributo va poi ai **ricercatori** che, con dedizione quotidiana, rigore metodologico e fiducia incrollabile nel valore del proprio lavoro, generano evidenze solide e credibili, contribuendo in modo determinante alla reputazione e alla crescita della nutraceutica.*

*Desidero inoltre ringraziare la **Commissione Europea**, il **Ministero della Salute**, le **Università**, le **Società scientifiche**, le **Accademie**, le **Fondazioni**, le **Associazioni** e le **Industrie** che, con il loro sostegno alla ricerca, rendono possibile l'avanzamento di un settore in continua evoluzione e di grande rilevanza per la salute pubblica.*

*Un ringraziamento altrettanto sentito va infine a tutti gli **Autori** che, con impegno, ingegno e rigorosa competenza, hanno contribuito alla stesura e alla revisione dei capitoli di loro pertinenza, dando vita a un'opera corale che ambisce a rappresentare un punto di riferimento autorevole per la comunità scientifica.*

Arrigo F. G. Cicero

Presidente

SINut

Società Italiana di Nutraceutica



SINut
Società Italiana di Nutraceutica



Arrigo F. G. Cicero

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, *Alma Mater Studiorum*, Università degli Studi di Bologna.
Presidente della Società Italiana di Nutraceutica (SINut)

Prefazione

Negli ultimi decenni la ricerca farmacologica si è concentrata sullo sviluppo di molecole e farmaci sempre più specifici, tecnologici ed alto/altissimo costo finalizzati al trattamento di patologie severe, precedentemente ritenute incurabili.

Allo stesso tempo, tuttavia, si è assistito ad uno sforzo sempre minore nello sviluppo di farmaci per la gestione di patologie più comuni, meno severe, ma non per questo meno disagianti. In questo contesto storico, è nata e si è evoluta con grande rapidità una nuova scienza, la nutraceutica. Con questo termine, un neologismo coniato nel 1989 dal Dr. *Stephen De Felice* unendo i termini "nutrizione" e "farmaceutica", si indica la disciplina che studia "i componenti alimentari o i principi attivi presenti negli alimenti che hanno effetti positivi per il benessere e la salute, ivi inclusi la prevenzione e il trattamento delle malattie" (1).

Una definizione più moderna che si adatta meglio al contesto attuale ed a quanto riportato nella seconda edizione di questo Trattato, nutraceutico potrebbe essere definito come "una qualunque sostanza di origine naturale (vegetale, minerale, animale), sicura per l'uomo e dotata di una proprietà farmacologica definita in grado di promuovere/preservare lo stato di salute e benessere dell'individuo una volta purificata/concentrata/titolata e lavorata farmaceuticamente".

La maggior parte dei nutraceutici ha un'origine vegetale (fitochimici) (2), ad esempio fibre viscosi, β -glucani, proteine di soia, tocotrienoli e fitosteroli/fitostanoli, glucosinolati, composti solforati, terpenoidi, polifenoli (quali antociani, proantocianidine, flavonoli, stilbeni, idrossicinnamati, cumarine, acido ellagico, ellagitannini, isoflavoni, lignani, etc.).

Le attività biologiche sono numerose e spesso ben documentate in letteratura. Molto meno numerosi sono i nutraceutici di origine animale, anche se alcuni di essi, come i noti acidi grassi polinsaturi della serie omega-3, sono ampiamente studiati ed impiegati in pratica clinica (3).

Trattandosi di sostanze naturali (2), in genere (ma non sempre), possono essere ingerite regolarmente, esercitando il loro effetto salutistico nel corso del tempo, senza controindicazioni.

Le aree di applicazione di questi prodotti sono le più svariate: dal mantenimento del benessere, alla prevenzione in ambito cardiovascolare ed oncologico, al potenziamento del sistema immunitario, alla preservazione delle regolari funzioni intestinali, al calo ponderale, al potenziamento muscolare per gli sportivi e persino alle applicazioni cosmetiche.

Il regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio, relativo alle indicazioni nutrizionali ed a quelle sulla salute fornite per i prodotti alimentari (*health claims*) (4) nella Comunità Europea, indica espressamente la necessità di un adeguato supporto scientifico per le indicazioni sulla salute.

La procedura di approvazione è molto complessa, in quanto prevede che le richieste delle aziende vengano raccolte dalle istituzioni nazionali responsabili dei diversi Paesi membri (in Italia il Ministero della Salute) ed inviate alla Commissione Europea (EC) (5).

Le decisioni dell'EC sono basate sulle opinioni di un'Autorità esterna, la *European Food Safety Authority* (EFSA), che organizza periodicamente riunioni di *panel* di esperti, per stendere opinioni scritte relative a ciascun *health claim*, esprimendo un parere favorevole o sfavorevole (6,7).

Allo stato attuale, sono disponibili pareri su oltre 1000 prodotti, che sono stati trasmessi da EFSA alla Commissione Europea per i provvedimenti di competenza.

La maggior parte dei pareri non è stata favorevole, perché la documentazione inviata è stata giudicata insufficiente per supportare la rivendicazione salutistica. Quasi tutti i pareri relativi ai probiotici ed agli integratori erboristici sono stati negativi, come del resto anche oltre il 50% di quelli espressi sugli integratori a base di vitamine e minerali.

La severità delle istituzioni è garanzia di un obiettivo virtuoso: la tutela del singolo cittadino che, per iniziativa personale diretta, o su consiglio del proprio medico, del nutrizionista o del farmacista di fiducia, consuma liberamente prodotti nutraceutici o integratori della propria dieta, per mantenere o raggiungere uno stato di benessere. Purtroppo, la lentezza e farraginosità del processo limita e rallenta però le autorizzazioni di *health claim* per nutraceutici la cui efficacia è stata ampiamente comprovata in metanalisi di trials clinici controllati.

Attualmente, quindi, il ricorso all'integrazione alimentare ed agli alimenti funzionali, per il mantenimento della salute e la prevenzione di patologie, è in continua espansione: a fronte di una crescente domanda, l'offerta è aumentata in maniera esponenziale.

In Europa il mercato europeo dei nutraceutici è quantificato in miliardi di Euro, in costante crescita nell'ultimo decennio (anche negli anni della grande crisi economica). In questo quadro protagonista indiscusso è il mercato italiano. La fiducia italiana non dipende solo da fenomeni di *marketing*, ma anche dalla qualità media del prodotto in commercio, dal grado di innovatività e ricerca attiva nel nostro Paese e dalla sua tradizione.

È opportuno infatti, al riguardo, ricordare che il Fondatore, nonché Presidente Emerito della Società Italiana di Nutraceutica, Cesare Sirtori, ha pubblicato un lavoro sulla nutraceutica (quando ancora non si chiamava così) già nel 1977 (8).

D'altro lato, è anche atto di stima dovuto, nei confronti di alcune grandi aziende farmaceutiche, ma anche di alcune illuminate piccole-medie aziende italiane, di avere investito in ricerca clinica, nonché in costruzione di reti di informazione medico-scientifica professionale ed in eventi formativi di ottima qualità. Il mondo scientifico italiano, peraltro, ha risposto aprendo alla nutraceutica le porte degli istituti di ricerca e dei congressi societari nazionali ed internazionali in molte aree della medicina.

Ma come orientarsi, come prescrittori, dispensatori, o consumatori, di fronte a 20-30 prodotti contenenti principi attivi simili, variamente associati, che richiamano un effetto simile su di un singolo parametro, ma con costi spesso molto diversi tra loro?

Gli Autori del presente Trattato espongono nei vari capitoli in modo chiaro e preciso lo stato dell'arte circa le conoscenze scientifiche esistenti sull'efficacia e la tollerabilità di numerosi nutraceutici.

Per alcuni di essi, esistono dati completi di farmaco-tossicologia preclinica e clinica e sono persino disponibili metanalisi di trials clinici. Tuttavia, in molti casi, sussistono dei fattori che limitano questa disponibilità di dati specifici sul singolo nutraceutico, che lo possano caratterizzare come sussidio efficace nella pratica corrente (**Tabella 1**).

Tabella 1 – Fattori che limitano l'applicazione dei dati scientifici disponibili sui nutraceutici ai prodotti attualmente in commercio.

- Impossibilità legislativa di dichiarare l'efficacia testata.
- Dossier farmaco-tossicologici a volte carenti (per assenza di normativa al riguardo).
- Elevati costi della materia prima di qualità.
- Necessità dell'industria di differenziarsi rispetto alla concorrenza.
- Necessità di un profilo di sicurezza massimale.

Anche quando i dossier farmaco-tossicologici sono abbastanza completi, in alcuni casi mancano dati fondamentali, in particolare quelli di efficacia e sicurezza dopo impiego prolungato nell'uomo, proprio perché la normativa attuale non prevede per nutraceutici ed integratori l'iter di sviluppo imposto per i

farmaci ed articolato nelle fasi pre-cliniche e cliniche (I-IV), con la dimostrazione del meccanismo di azione e con l'ottenimento di risultati di efficacia e tollerabilità, emersi da casistiche controllate.

Il nutraceutico, pertanto, è "efficace" perché la sua somministrazione è correlata al raggiungimento di una condizione clinica ottimale ed al suo miglioramento.

È la medicina basata sull'evidenza che lo testimonia, nonostante la continua necessità di dati scientifici che siano frutto di studi controllati, metodologicamente corretti (9) e pubblicati su riviste mediche accreditate. In questo peculiare contesto, è inoltre cruciale, per evidenti ragioni, la qualità della materia prima, che per un nutraceutico rappresenta non solo un costo spesso rilevante, ma è alla base della sua unicità e della sua differenziazione (come mono-sostanza, o come associazione di nutraceutici), che le esigenze del mercato e la concorrenza industriale richiedono con pressione continua.

Quindi come riconoscere un nutraceutico "serio"?

Vale il criterio di un approccio culturale simile a quello adottato per i farmaci, come riassunto in **Tabella 2**, sia che si tratti di un nutraceutico mono-componente, sia che si tratti di pluri-componenti, per i quali sarebbe inoltre ottimale anche la dimostrazione reale di un effetto sinergico.

Tabella 2 – Caratteristiche di un nutraceutico "serio" (mono- e pluri-componente).

- Letteratura su meccanismo di azione, su dati farmaco-tossicologici e sul controllo di qualità (di tipo farmaceutico)
- Indicazione di impiego coerente con il meccanismo farmacologico noto
- Dose e durata del trattamento chiaramente specificate
- Avvertenze di impiego chiaramente riportate
- Tollerabilità e sicurezza

Quanto sopra esposto rappresenta il criterio per disporre di una sostanza che effettivamente sia utile per la salute dei cittadini.

Divulgarne le proprietà attraverso un'informazione scientifica e seria è compito di tutti coloro che hanno competenze in questo ambito, seppure molto diverse: soprattutto gli operatori sanitari, i medici, i nutrizionisti, i farmacisti, ma anche i partner commerciali, con la loro attività promozionale leale, anch'essa utile ad offrire ed orientare le scelte nel *mare magnum* dei prodotti sul mercato (10).

I capitoli pubblicati nella seconda edizione del Trattato rispecchiano i temi riassunti in questa Prefazione per ciascuna area specialistica, con lo scopo di fornire uno strumento utile per gli operatori sanitari (medici, farmacisti, nutrizionisti, dietisti), ma anche per i cultori della nutraceutica, grazie al contributo di Autori esperti, attenti e meticolosi.

Il Trattato si pone inoltre l'obiettivo di fare chiarezza nelle diverse aree specialistiche, su sostanze ed ingredienti che sono un presidio di utilità sempre crescente nella prevenzione e nella gestione integrata di numerose condizioni patologiche.

Bibliografia

1. Sirtori CR, Arnoldi A. *Introduzione. In: ed alimenti funzionali in medicina preventiva*. Bononia University Press, Bologna. 2011; 9-16.
2. Bidlack WR, Omaye ST, Meskin MS, et al. *Phytochemicals as bioactive agents*. CRC press. UK. 2016.
3. Cicero AF, Ertek S, Borghi C. *Omega-3 polyunsaturated fatty acids: their potential role in blood pressure prevention and management*. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009; 7(3):330-7.
4. Gulati OP, Berry Ottaway P. *Legislation relating to nutraceuticals in the European Union with a particular focus on botanical-sourced products*. *Toxicology*. 2006; 221:75-87.
5. Liuzzo G, Bentley S, Maggi E. *Food safety and risk communication*. *Industrie Alimentari*. 2001; 497-503.

6. Roe B, Levy A, Derby B. The impact of health claims on consumer search and product evaluation outcomes: Results from FDA experimental data. *J Public Policy Mark.* 1999; 89-105.
7. van Kleef E, van Trijp HC, Luning P. Functional foods: health claim-food product compatibility and the impact of health claim framing on consumer evaluation. *Appetite.* 2005; 44:299-308.
8. Sirtori CR, Agradi E, Conti F, et al. Soybean-protein diet in the treatment of type-II hyperlipoproteinaemia. *Lancet.* 1977; 1(8006):275-7.
9. Cicero AF, Petrini O, Prasad C. Clinical Studies with Nutraceuticals and How to Carry Them Out. *Curr Topics Nutr Res.* 2017; 15(2):63-66.
10. Cicero AFG, Borghi C. Come riconoscere un nutraceutico commerciale "serio": alcuni suggerimenti. In: Borghi C, Cicero AFG "Nutraceutici ed alimenti funzionali in medicina preventiva". Bononia University Press, Bologna. 2011; 463-466.

Indice

Determinazione dei principi attivi di origine naturale.....	13
Sauro Vittori, Filippo Maggi, Cinzia Mannozi, Gianni Sagratini, Matteo Tiecco	
Metodologia di ricerca applicata ai nutraceutici: gli studi clinici	27
Arrigo F.G. Cicero	
Aspetti normativi	33
Maria Antonietta Bianchi, Paolo Crenna	
Tecnologia farmaceutica: strategie di <i>delivery</i> e <i>testing in vitro</i>	47
Andrea Fratter	
Vitamine e minerali.....	55
Angeliki Sofroniou, Maria Vittoria Conti, Hellas Cena	
Nutraceutica nello sport	103
Fabrizio Angelini, Luca Belli, Barbara De Conno, Marco Donati Sarti Alessio Franzese, Elena Spedicato	
Agenti gero-protettivi: meccanismi molecolari e prospettive traslazionali	159
Alessandro Medoro, Sergio Davinelli, Giovanni Scapagnini	
Preservazione delle funzioni cognitive e rallentamento delle patologie neurodegenerative	177
Giovanni Zuliani, Gloria Brombo, Francesco Bonetti	
I disturbi funzionali del tratto digestivo superiore.....	209
Ludovico Abenavoli, Domenico Morano, Giuseppe Guido Maria Scarlata, Rocco Spagnuolo, Evelina Suraci, Francesco Luzza	
Approccio nutraceutico ai disturbi del tratto digestivo superiore ...	227
Alessandro Colletti	
Gestione dei disturbi funzionali del tratto digestivo inferiore.....	241
Luigi Colecchia, Giovanni Marasco, Cesare Cremon, Giovanni Barbara	

Effetti extra-gastrointestinali dei probiotici	249
Sara Roggiani, Giorgia Procaccianti, Silvia Turroni, Patrizia Brigidi	
Sarcopenia: quali proteine e quali aminoacidi	275
Federico Vignati, Gianleone Di Sacco, Michela Del Prete, Fabrizio Muratori	
Acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 di origine marina o algale	287
Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci	
Agenti eutensivanti.....	299
Claudio Borghi, Federica Fogacci	
Gli ipolipemizzanti.....	313
Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci	
Nutraceutici e funzionalità cardiaca	325
Barbara Pala, Giuliano Tocci	
Gestione pre-farmacologica di disglicemia ed insulino-resistenza	343
Giuseppe Derosa, Pamela Maffioli, Angela D'Angelo	
Agenti nutraceutici modulanti l'eccesso ponderale	375
Fabrizio Muratori, Michela Del Prete, Gianleone Di Sacco, Lidia Gavazzi, Olga Disoteo, Federico Vignati	
Gli epatoprotettori	399
Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci	
I fleboprotettori	407
Paolo Tondi, Camilla Tondi	
Disturbi del tono dell'umore e del sonno	421
Maurizio Muscaritoli, Sara Carnevale	
Cefalee ed emicrania: ruolo di integratori e nutraceutici	431
Calogero Calabrò, Giulia Pierangeli	
Nutraceutici e neuropatie periferiche	447
Barbara Mostacci, Claudia Faini, Rocco Liguori	
I condroprotettori	463
Elisa Rossi	

Fibromialgia e dolore infiammatorio	489
Laura Bazzichi, Piercarlo Sarzi-Puttini, Roberto Casale	
Protezione oculare	507
Gianluca Scuderi, Mariachiara Di Pippo	
Disturbi otorinolaringoiatrici.....	517
Francesco Mozzanica, Arianna Cardella, Andrea Preti	
Modulazione del sistema immunitario	531
Alessandro Colletti	
Prevenire e contrastare l'invecchiamento cutaneo	573
Antonino Di Pietro, Mariuccia Bucci, Bruno Mandalari	
Nutraceutici in Tricologia	599
Fabio Rinaldi	
Guarigione delle ferite	623
Guido Basile, Giuseppe Evola, Manuela Erika Cavallaro, Giulia Branciforte, Martina Barchitta	
Mantenimento e ripristino della salute orale	635
Maria Grazia Cagetti, Silvia Cirio, Claudia Salerno, Aesha Allam	
Nutraceutici nei disturbi ginecologici in età fertile	665
Francesco De Seta	
La sindrome menopausale.....	679
Filippo Murina, Cecilia Fochesato	
Nutraceutici in Andrologia.....	695
Tommaso Cai, Tommaso Ceccato, Simone Botti, Daniele Mattevi	
Nutraceutici in Urologia	703
Alberto Trinchieri, Vittorio Magri, Gianpaolo Perletti, Konstantinos Stamatou	
Etica e nutraceutica: come rendere il binomio perfetto	745
Arrigo F.G. Cicero	



SINut
Società Italiana di Nutraceutica