



Utilità dell'integrazione vitaminica e dei micronutrienti: quali e come

*Emanuela Mazzola
Dietista S.C. Endocrinologia-Diabetologia
ASReM- Ospedale Cardarelli- Campobasso
Gruppo di studio Diabete Adulto ASAND*

INTEGRATORE

Concetto di integratore

«Si definiscono Integratori Alimentari
quei prodotti specifici
assunti oltre la regolare alimentazione

Fonte WIKIPEDIA



Integratori alimentari



Ministero della Salute

«Gli integratori alimentari sono: “**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...**»

Uso di integratori



Potenzialità:

- ▶ Paziente a basso rischio
- ▶ In supporto alla adesione ad una dieta corretta
- ▶ Necessità di aumentare l'efficacia del trattamento farmacologico (terapia ADD-ON therapy)
- ▶ Assenza di prescrizione
- ▶ «Origine naturale»

Limiti:

- ▶ Molecole di comprovata efficacia e buona tollerabilità
- ▶ Uso prolungato nel tempo
- ▶ Biodisponibilità
- ▶ Mancanza di studi scientifici
- ▶ Assenza di prescrizione (uso autonomo non sempre corretto)
- ▶ «Origine naturale»-non pericolosità (epatossicità, possibile interazione con i farmaci)

GLI INTEGRATORI NON SI SOSTITUISCONO MAI AD UNA DIETA EQUILIBRATA!



- ▶ La loro assunzione può essere utile in particolari momenti della vita, come la gravidanza e la menopausa, o nel supportare le funzioni fisiologiche dell'organismo per mantenere un buono stato di salute, affiancato da un corretto stile di vita, una dieta varia ed equilibrata e un adeguato livello di attività fisica”.
- ▶ Gli integratori alimentari "non hanno una finalità di cura, prerogativa esclusiva dei farmaci, perché sono ideati e proposti per favorire nell'organismo il regolare svolgimento di specifiche funzioni o la normalità di specifici parametri funzionali o per ridurre i fattori di rischio di malattia”.

LA SINDROME METABOLICA



**PROBLEMI
AL CUORE**



OBESITA'



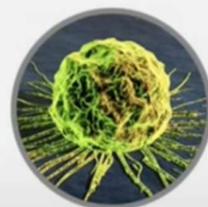
IPERTENSIONE



**DIABETE
DI TIPO 2**



DEMENZA



CANCRO



**OVAIO
POLICISTICO**



**FEGATO
GRASSO**

STILE DI VITA





Dieta e Attività Fisica

Tabella 12. Indicazioni generali per la composizione ottimale della dieta per il paziente diabetico

Componenti della dieta	Quantità complessiva consigliata	Quantità consigliata dei singoli nutrienti	Consigli pratici
Carboidrati	45-60% kcal tot (III, B)	<ul style="list-style-type: none"> Saccarosio e altri zuccheri aggiunti <10% (I, A) 	<ul style="list-style-type: none"> Vegetali, legumi, frutta, cereali preferibilmente integrali, alimenti della dieta mediterranea (III, B)
Fibre	>40 g/die (o 20 g/1000 kcal die), soprattutto solubili (I, A)		<ul style="list-style-type: none"> 5 porzioni a settimana di vegetali o frutta e 4 porzioni a settimana di legumi (I, A)
Proteine	10-20% kcal tot (VI, B)		
Grassi	35% kcal tot (III, B)	<ul style="list-style-type: none"> Saturi <10, <8% se LDL elevato (I, A) MUFA 10-20% (III, B) PUFA 5-10% (III, B) Evitare ac. grassi trans (VI, B) Colesterolo <300 mg/die, <200 mg/die se colesterolo elevato (III, B) 	<ul style="list-style-type: none"> Tra i grassi da condimento preferire quelli vegetali (tranne olio di palma e di cocco)
Sale	<6 g/die (I, A)		<ul style="list-style-type: none"> Limitare il consumo di sale e di alimenti conservati sotto sale (insaccati, formaggi, scatolame)

Recommendations for physical activity (1)



Recommendations	Class	Level
It is recommended for adults of all ages to strive for at least 150–300 min a week of moderate-intensity or 75–150 min a week of vigorous-intensity aerobic PA, or an equivalent combination thereof, to reduce all-cause mortality, CV mortality, and morbidity.	I	A
It is recommended that adults who cannot perform 150 min of moderate-intensity PA a week should stay as active as their abilities and health condition allow.	I	B
It is recommended to reduce sedentary time to engage in at least light activity throughout the day to reduce all-cause and CV mortality and morbidity.	I	B

Healthy diet characteristics (1)



Adopt a more plant- and less animal-based food pattern

Saturated fatty acids should account for <10% of total energy intake, through replacement by PUFAs, MUFAs, and carbohydrates from whole grains

Trans unsaturated fatty acids should be minimized as far as possible, with none from processed foods

<5 g total salt intake per day

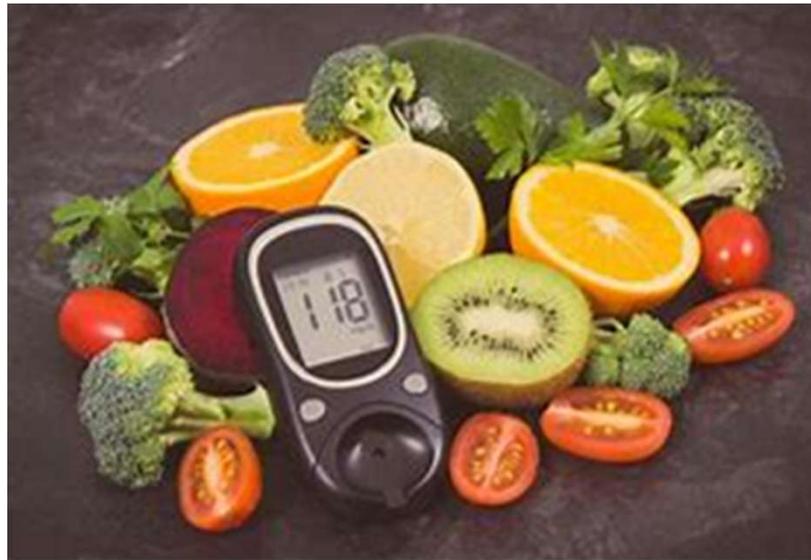
30–45 g of fibre per day, preferably from wholegrains

≥200 g of fruit per day (≥2–3 servings)

≥200 g of vegetables per day (≥2–3 servings)

DIABETE

Relazione tra Diabete mellito e vitamine



VITAMINA D



FUNZIONI PRINCIPALI

La vitamina D è essenziale per l'omeostasi del calcio e del fosfato ed è determinante per la crescita e il mantenimento dello scheletro. La forma metabolicamente attiva è 1,25-(OH)₂ colecalciferolo che agisce favorendo:

Favorendo l'assorbimento di calcio a livello intestinale

Deposizione del calcio sulle ossa

Riassorbimento del calcio e fosforo a livello renale

► DIABETE?

Review Nutrients 2018 Mar 19;10(3):375.doi 10.3390/nu10030375

The effect of vitamin D supplementation of glycaemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and Meta Analysis . Xinyi-Li, Yan Liu, Yingdong Zheng, Peiyu Wang, Yumei Zang

Endocrinol Metaboli clinic North Am.214 Mar(43)1:205-32 Vitamin D and Diabettes. Joanna Mitri, Anastasios G. Pittas

VITAMINE GRUPPO B



- ▶ Vitamine che appartengono al gruppo "B": B1, B2, B3, acido pantotenico, B6, B7, acido folico e vitamina B12
- ▶ Alimenti ricchi di vitamine del gruppo B sono: Alimenti di origine animale, legumi, patate, lieviti e farine integrali
- ▶ Tutte le vitamine del gruppo B sono essenziali per trasformare il cibo in energia. Molte hanno un ruolo antiossidante, riducono il danno e l'invecchiamento delle cellule
- ▶ La vitamina B1 è necessaria per un normale funzionamento dei nervi
- ▶ La vitamina B6 ha un ruolo nello sviluppo del cervello e nella formazione dell'emoglobina (la molecola che trasporta l'ossigeno nel sangue)

B12



- ▶ Contiene un minerale, il cobalto, da cui il nome "cobalamina".
- ▶ Per il suo assorbimento è necessario un passaggio attraverso l'acido dello stomaco, che separa la vitamina B12 dalle **proteine** a cui è associata nel cibo (questo passaggio dunque non è necessario se la vitamina viene assunta in forma libera come supplemento). Successivamente, la vitamina B12 si lega ad una molecola, il cosiddetto **fattore intrinseco**, prodotto da alcune cellule presenti nello stomaco. Il legame con il fattore intrinseco è necessario perché la vitamina B12 venga correttamente assorbita.
- ▶ **Assorbimento ridotto in chi fa uso prolungato di metformina**

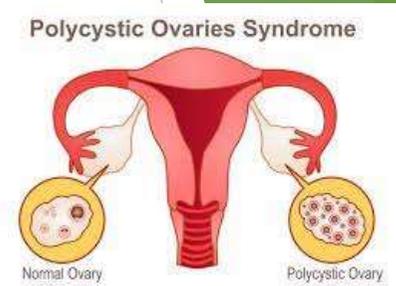
Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind

Marco Infante 1 , Martina Leoni 2 , Massimiliano Caprio 3 , Andrea Fabbri 2 World J Diabetes 2021 Jul 15;12(7):916-931.doi: 10.4239/wjd.v12.i7.916.



INOSITOLO (B7)

- ▶ Trattamento dell'insulino-resistenza associata alla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).
- ▶ Trattamento dell'insulino-resistenza e per la gestione della glicemia nei diabetici
- ▶ Trattamento del Diabete Gestazionale
- ▶ *Le forme più utilizzate sono il myo-inositolo e il D-chiro-inositolo*

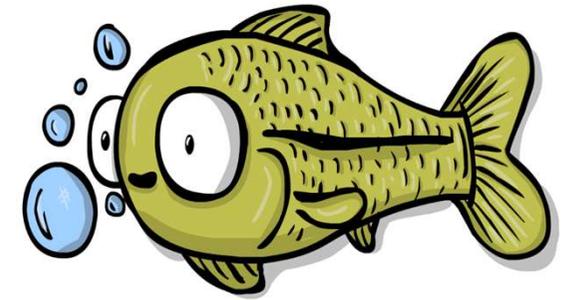


VITAMINA B3 (Niacina)



- ▶ La niacina favorisce, anche, la vasodilatazione grazie al suo potere antinfiammatorio e per la produzione di istamina, sostanza che favorisce la dilatazione dei capillari. In questo modo si **diminuiscono i livelli di pressione arteriosa** e si migliora la **funzionalità dell'apparato circolatorio**. Riattivare la circolazione significa ridare tono alle pareti dei vasi sanguigni impedendo la formazione di vene varicose e cedimenti che possono rallentare e ostacolare lo scorrimento del sangue. Fonte: *Zhang Z, Liu M, Zhou C, et al. Evaluation of Dietary Niacin and New-Onset Hypertension Among Chinese Adults. JAMA Netw Open. 2021;4(1):e2031669.*
- ▶ La vitamina B3 è idrosolubile, non si accumula nell'organismo ed è presente in carni bianche e rosse, legumi, arachidi, fegato, lievito di birra, pane integrale, salmone, pesce spada, tonno e uova

OMEGA 3



- ▶ Nel trattamento delle dislipidemie è possibile una integrazione con prodotti a base di acidi grassi della serie omega 3
- ▶ Gli omega 3 sono grassi polinsaturi considerati essenziali. In particolare, il loro precursore (l'acido alfa-linolenico, ALA) non può essere sintetizzato dall'organismo, e per questo deve essere assunto per via alimentare.
- ▶ Le loro principali fonti sono i pesci grassi, come le acciughe, le aringhe, lo sgombrò, il salmone, le sardine, lo storione, la trota e il tonno, ricchi soprattutto degli omega 3 EPA (acido eicosapentanoico) e DHA (acido docosaesaenoico). Fonti vegetali come le noci, i semi di lino e il loro olio e l'olio di soia sono invece ricche di ALA.

Prevenzione del Rischio cardiovascolare

NUOVO CONTESTO

- ▶ Prolungamento speranza di vita
- ▶ Maggior durata all'esposizione di fattori di rischio
- ▶ Più importanza alla prevenzione

Una conoscenza adeguata di tali fenomeni da parte di tutto il personale sanitario, e l'uso appropriato di tutte le strategie disponibili, stile di vita, impiego di integratori e di farmaci, diviene quindi di grande importanza sanitaria e sociale



Diretto coinvolgimento del ipercolesterolemia
nell'aterogenesi e negli eventi clinici

THE LOVER, THE BETTER

Ogni riduzione dell'LDL, se prolungata nel tempo,
indurrà una riduzione del rischio cardiovascolare
- la riduzione del rischio sarà indipendente dallo
specifico intervento

**Approccio classico a stadi successivi:
aut-aut therapy**



**Approccio di integrazione ragionata:
add-on therapy**



Integratori Alimentari



- ▶ Sulla base di una valutazione clinica si potrà quindi decidere di affiancare la correzione dello stile di vita l'indicazione all'uso di alimenti funzionali , integratori o farmaci ipocolesterolemizzanti

RUOLO DEI NUTRACEUTICI nella TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE

	Effetto Ipolipemizzante ipotizzato	Meccanismi di azione ipotizzati	STUDI RANDOMIZZATI	TRIALS CLINICI
Policosanoli	- 25% LDL	Inibizione SINTESI EPATICA (HMGCA Reduttasi)	SI/NO	NO
Polifenoli	-25%LDL, -40% TG	Inibizione SINTESI EPATICA (HMGCA Reduttasi , ACAT2, MTP)	NO	NO
Aglio	-9%LDL	Inibizione SINTESI EPATICA (HMGCA Reduttasi) Inibizione ASSORBIMENTO INTESTINALE	NO	NO
Probiotici	-40% LDL	Inibizione ASSORBIMENTO INTESTINALE	NO	NO
<u>Steroli vegetali</u>	-5-15% LDL	Inibizione ASSORBIMENTO INTESTINALE	SI	NO
<u>Berberina</u>	-25% LDL, -35% TG	Inibizione SINTESI (Anti PCSK9)	SI	NO
<u>Riso rosso fermentato</u>	-20-30% LDL	Inibizione SINTESI EPATICA (HMGCA Reduttasi)	SI	SI

FIBRA (BETA-GLUCANI)



- ▶ L'integrazione di fibra ha dimostrato una certa efficacia nel controllo della colesterolemia LD per effetti legati sull'assorbimento o sull'escrezione fecale del colesterolo (fibra solubile-beta-glucano)
- ▶ Presente soprattutto nell'orzo e nell'avena
- ▶ Sembrano avere anche un effetto sulla glicemia

- ▶ Assunzione di 3 g al giorno i fibra riduce in misura compresa tra il 5 -6% la colesterolemia LDL (*Ho HVT, Sievenpiper JL, Zurbau A, et al Br J Nutr.2016;116(8):1369-1382*)

ESC/EAS 2021

Fitosteroli o steroli vegetali

- ▶ Bassa Solubilità
- ▶ inibiscono l'assorbimento intestinale di Colesterolo
- ▶ Dose dipendenti
- ▶ L'assunzione di 2 g die di steroli vegetali riduce il colesterolo LDL del 7-10% senza nessun effetto sull'HDL (ESC/EAS 2021)
- ▶ Devono essere consumati durante uno dei pasti principali.
- ▶ Possono essere aggiunti alla terapia con statine per pazienti con rischio alto e molto alto (Miettien TA Gylling H.Eur J Clin Invest. 2003,33 (11):976-982)

Alimenti ricchi in fitosteroli



RISO ROSSO FERMENTATO



- ▶ I prodotti a base di RYR rappresentano il derivato dell'attività di alcuni funghi (*Monascus purpureus*) che fermentano il riso producendo pigmenti colorati e un gruppo di molecole con attività inibitoria sulla sintesi epatica del colesterolo
- ▶ Statin - like mechanism inhibition (HMG-CoA)- riduzione della sintesi di colesterolo
- ▶ Monocolina K.: chimicamente indistinguibile dalla lovastatine
- ▶ Alta biodisponibilità rispetto al farmaco - Dose ridotta (*Chen CH, Yang JC, Uang Ys, Lin. Int J Pharm. 2013;444 (1-2):18-24*)
- ▶ Dosaggio tra 3 e 10 mg riduce la colesterolemia LDL fino al 20-25%

RISO ROSSO FERMENTATO



- ▶ Studio clinico prospettico multicentrico randomizzato su una popolazione di circa 5000 soggetti con pregresso evento coronarico
- ▶ China Coronary Secondary Prevention Study: 2,5-3,2 Mg die contro placebo
- ▶ Riduzione del 20% dell'LDL associata nei 4 anni di durata dello studio ad una diminuzione degli eventi coronarici fatali e non , degli ictus, e della mortalità per qualunque causa (-31%, -44%, -32%)

RISO ROSSO FERMENTATO



- ▶ Intolleranza (effetto nocebo)
- ▶ Intolleranza vera
- ▶ Maggiore adesione del paziente alla terapia
- ▶ Evitare il succo di pompelmo
- ▶ Dose ridotta maggior tolleranza (maggiore biodisponibilità)
- ▶ USO SOTTO COTROLLO MEDICO (citrinina)
- ▶ NON è RACCOMANDATO L'USO INSIEME ALLA STATINA
- ▶ Con il nuovo regolamento europeo 2022/860 del 1 giugno 2022, il contenuto di monacoline, e il particolare di monacolina K, è stato ridotto a meno di **3 mg/die** negli integratori alimentari.

BERBERINA



- ▶ Sostanza dal sapore amaro presente nella corteccia , nelle radici e nei fusti di piante appartenenti al genere Berberis, prevalentemente orientali
- ▶ Efficacia nel controllo della dislipidemia ma anche dell'iperglicemia e dell'ipertensione (*Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. J Ethnopharmacol 2015;161:6981.*)

- ▶ **Meccanismi d'azione ipotizzati**



- ▶ stabilizzazione dell'nRNA per la PCSK9



- ▶ riduzione dell'attività dell'PCSK9

BERBERINA



- ▶ Studiata soprattutto su soggetti di etnia orientale
- ▶ Pochi studi
- ▶ Molto scarsa biodisponibilità (2-3%). Spesso insieme alla Silimarina
- ▶ Comunque elevato profilo di tollerabilità alle dosi giornaliere consigliate (500-1500mg/die)
- ▶ Può essere aggiunta alla terapia con statine per pazienti non a target

Altri PRINCIPI IPOCESTEROLEMIZZANTI

- ▶ SOIA (lecitina)
- ▶ Policosanoli (sostanze naturali estratti dalla canna da zucchero e da alcuni sottoprodotti della lavorazione dei cereali (germe di grano, cera di riso)

Sembrerebbero ineffcaci

Curiosità

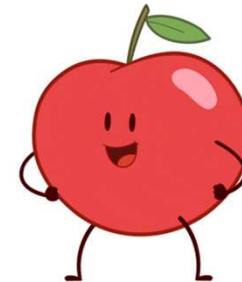
Frazione proteica dei lupini

Quercitina (cipolle, fogli di ravanelli e finocchio e nelle mele)

Estratti della Mela Annurca

Tenore GC, Campiglia P, Ritieni A, Novellino E. Food Cherm 2013;141(4):3519-3524

Estratto di Bergamotto



Take home message

- ▶ Nonostante la normativa attuale preveda una vendita libera di integratori, il loro uso dovrebbe essere una decisione condivisa medico-paziente.
- ▶ Gli integratori non sono farmaci
- ▶ Non rappresentano una alternativa ad una dieta sana ed equilibrata.
- ▶ Bisogna sempre rispettare la posologia consigliata
- ▶ I candidati per gli integratori ipcolesterolemizzanti sono persone a basso rischio cardiovascolare
- ▶ Diffidare da integratori reperibili non attraverso canali ufficiali

Casi gravi di epatotossicità



- ▶ *Case Report Acta Clin Croat 2019Dec(4);771-776*

HERBALIFE ASSOCIATED SEVERE HEPATOTOXICITY IN A PREVIOUSLY HEALTHY WOMAN

Jurcic, Gabric, Troskot Peric, Liberati Prso, Vcev, Aleric, Ebling

- ▶ *J Hepatol. 2007 Oct(4);514-21*

Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity

Elina, Pinsker, Safadi, Pappo, Bromberg, Anis, Keinan-Boker, Broide, Ackerman, Kaluski, Lev

- ▶ *Review Aliment Pharmacol Ther 2013 Jan(1);3-17*

Review article: herbalife and dietary supplement hepatotoxicity

- ▶ *Laeknabladid. 2010 Mar;96(3):167-72*

Hepatotoxicity associated with the use of Herbalife

Johannsson, Ormarsdottir, Olafsson





Grazie!



Grazie per l'attenzione!

