

Corso di formazione sugli ambulatori nutrizionali dei  
Servizi di Igiene degli Alimenti e Nutrizione della Regione Veneto  
*28 Ottobre – 4 novembre 2016*

# Farmaci, integratori e fitoterapici: prescrizione basata sulle evidenze

***Francesco Francini***

*U.O.C. Nutrizione Clinica*

*Azienda Ospedaliera di Padova*

## Forme in cui i principi attivi di origine vegetale sono reperibili in commercio

---

- Alimenti
- Farmaci
- Integratori alimentari
- Dispositivi medici
- Novel foods
- Cosmetici

# FARMACI

---

**Specialità medicinali** registrate con autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

- **Prodotti di uso ben consolidato** (*Well Established Use*: presenti in una o più farmacopee dell'Unione Europea da almeno dieci anni) e **farmaci vegetali tradizionali** (*Traditional Use*:

se sono utilizzati in terapia da 30 anni nel mondo e da 15 anni nell'Unione Europea)

- con obbligo di ricetta (ad es.: *Permixon, Saba, Tadenan, Prostaplant, Pigenil, Nervaxon*;

- senza obbligo di ricetta (ad es.: *Tegens, Centellase, Flebostasin, Lioton Trauma, Essaven, Soluzione Schoum*)

- **Prodotti vegetali galenici:**

- preparati magistrali: medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente, disciplinati dalla L. 94/98.

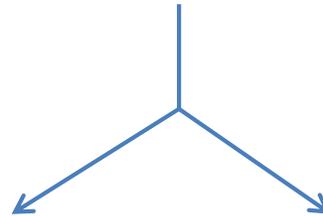
- preparati officinali: medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea Europea o delle Farmacopee in vigore nell'U.E. e destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia.

# Circolare Aniasi 1981

---

**Ministero della Sanità**  
**Direzione Generale del Servizio Farmaceutico**  
**Circolare del 8 gennaio 1981 n° 1 <sup>(1)</sup>**

## **Prodotti a base di piante medicinali.**



### **Allegato A**

Elenco (esemplificativo) di piante medicinali vendibili soltanto dal farmacista, in farmacia

### **Allegato B**

Elenco (esemplificativo) di piante medicinali aromatiche e da profumo vendibili anche fuori di farmacia

# INTEGRATORI ALIMENTARI

---

Fonte concentrata di sostanze nutritive e altre sostanze aventi effetto nutritivo e fisiologico, regolamentato dettagliatamente in Italia dalla 2002/46/CE.

La maggior parte delle specie botaniche conosciute per le loro proprietà salutistiche non hanno prodotti di riferimento ad uso medicinale e per questo motivo possono essere utilizzate solo con l'obiettivo di mantenere in buono stato di salute, prevenire possibili stati patologici ed integrare stati di carenza nutrizionale.

# DISPOSITIVI MEDICI

---

Qualunque strumento, apparecchio, impianto, software, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software destinato dal fabbricante ad essere impiegato specificamente con finalità diagnostiche o terapeutiche e necessario al corretto funzionamento del dispositivo, destinato dal fabbricante ad essere impiegato sull'uomo a fini di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; di diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; di intervento sul concepimento, il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi.

# NOVEL FOODS

---

Nuovi alimenti o ingredienti alimentari, disciplinati dalla legislazione alimentare comunitaria con il Regolamento (CE) 258/97.

Prodotti e sostanze alimentari per i quali non è dimostrabile un consumo “significativo” al 15 maggio 1997 all’interno dell’Unione Europea (UE), data di entrata in vigore del regolamento medesimo.

# ESEMPIO

---

## **Iperico** (*Hypericum perforatum*)

Attività: *antidepressivo, cicatrizzante, antivirale ed antimicrobico*

**Farmaco** se presentato come *curativo per le patologie depressive;*

**Integratore alimentare** se presentato per *favorire il miglioramento del tono dell'umore.*

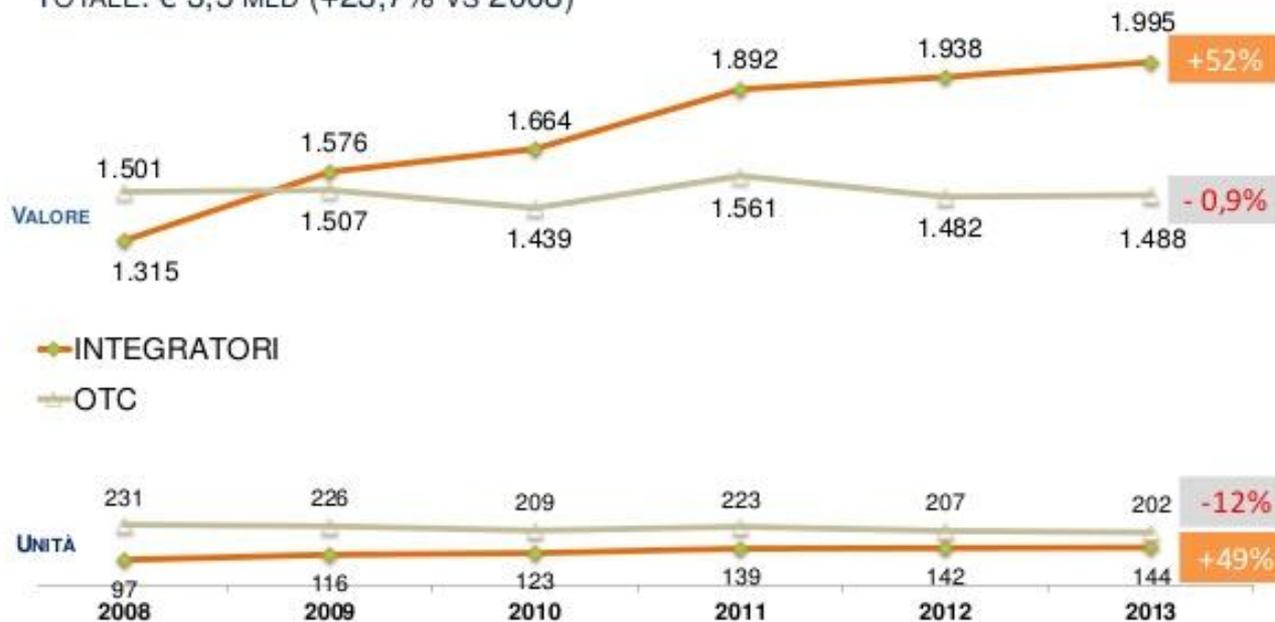
**Dispositivo medico se** come *cicatrizzante e antimicrobico*

**Cosmetico** se presentato come *lenitivo per le pelli arrossate, riepitelizzante o "after-sun" .*

# Integratori alimentari: un mercato in continua crescita

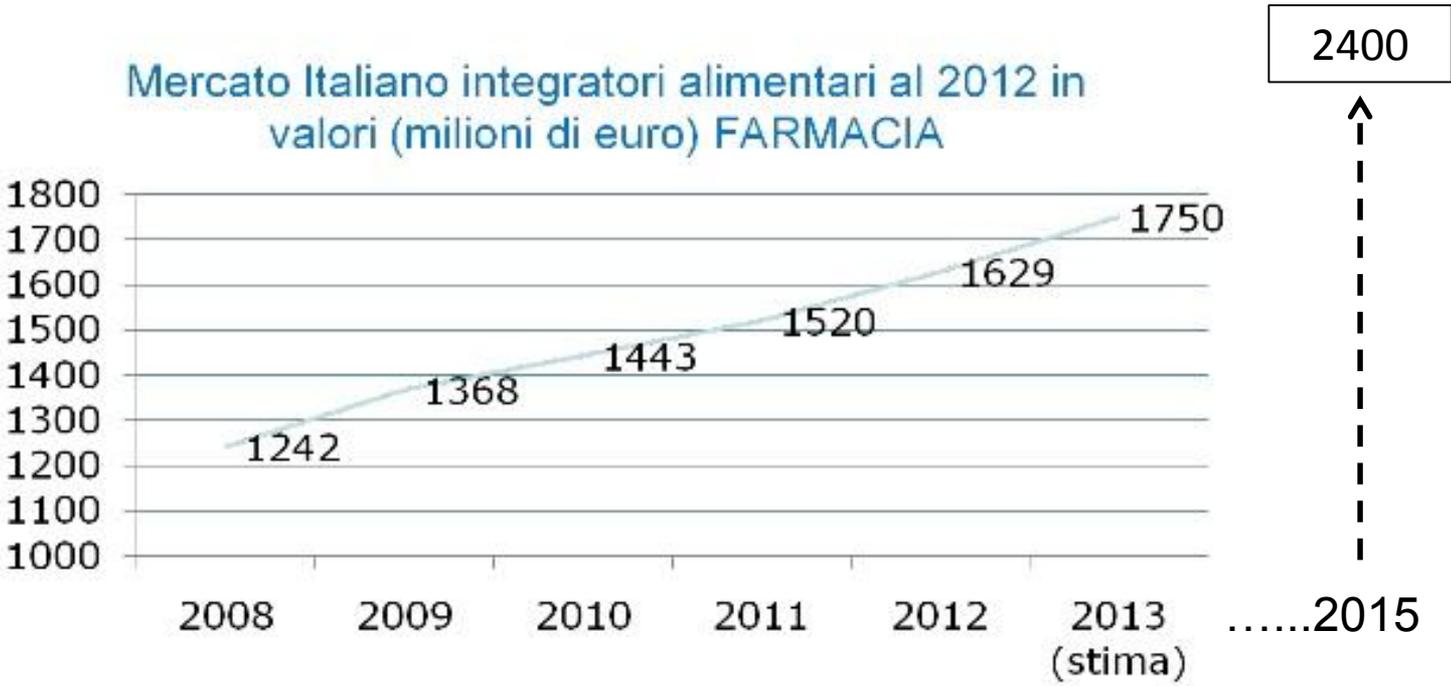
.. Il mercato integratori ha superato il valore del farmaco OTC ..

TOTALE: € 3,5 MLD (+23,7% vs 2008)



Fonte: Nielsen Scantrack. Totale 3 canali, /000

# Integratori alimentari: un mercato in continua crescita



# Integratori alimentari: un mercato in continua crescita

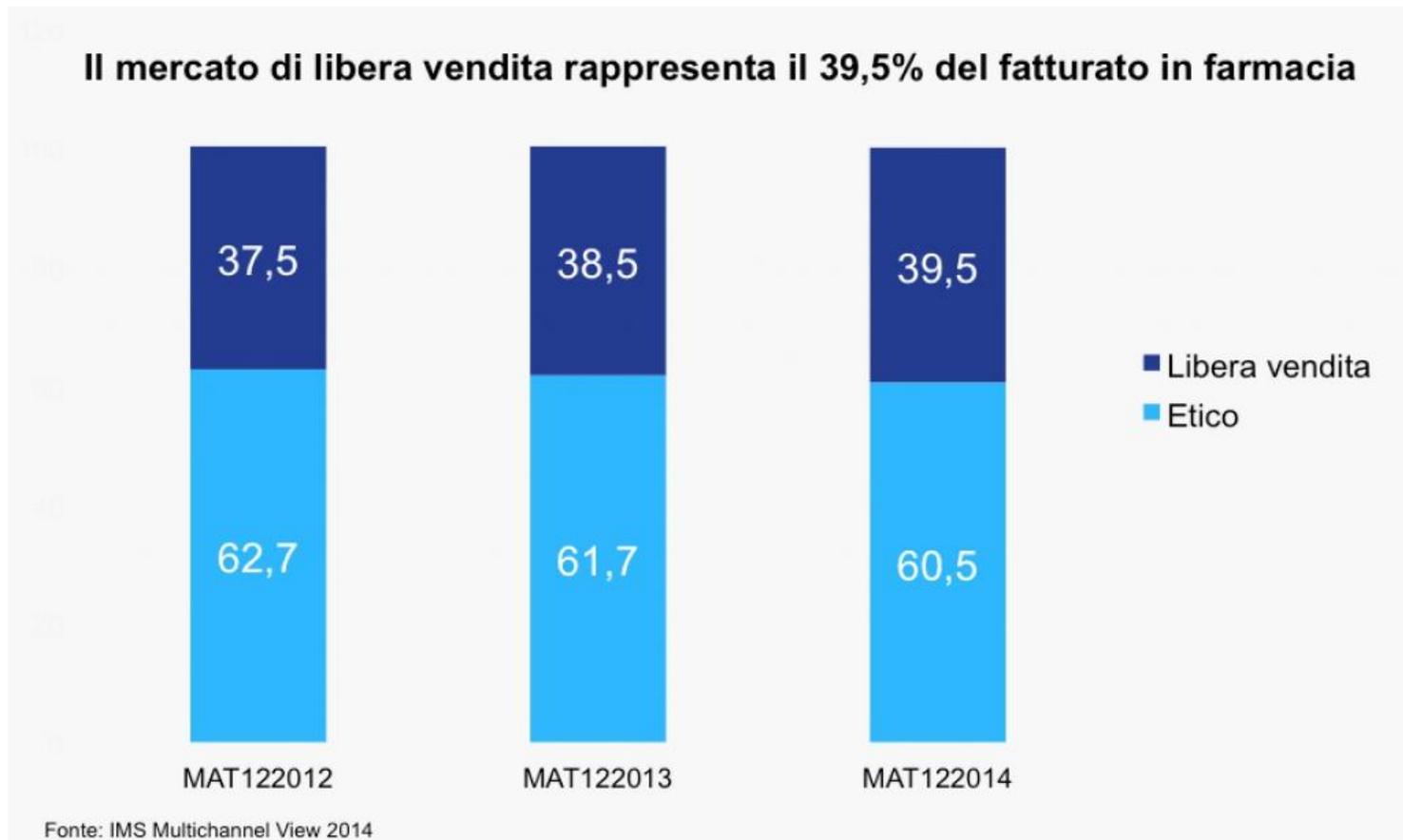
## I principali segmenti in ordine di fatturato

	fatturato (Mio) anno mobile	diff. % fatturato anno prec.
<b>TOTALE MERCATO INTEGRATORI</b>	<b>2.164,4</b>	<b>+7,9%</b>
<b>VITAMINE E SALI MINERALI</b>	<b>312,4</b>	<b>+5,3%</b>
<b>PROBIOTICI</b>	<b>287,1</b>	<b>+9,8%</b>
<b>PATOLOGIE INVERNALI, GOLA E TOSSE</b>	<b>119,8</b>	<b>+22,2%</b>
<b>ENERGETICI</b>	<b>105,0</b>	<b>-3,1%</b>
<b>COADIUVANTI DELLA FUNZIONE INTESTINALE</b>	<b>97,9</b>	<b>+3,1%</b>
<b>COADIUVANTI NEL CONTROLLO DEL PESO</b>	<b>96,9</b>	<b>-3,3%</b>
<b>NUTRICOSMETICI</b>	<b>89,8</b>	<b>+2,1%</b>
<b>CONTROLLO DEL COLESTEROLO</b>	<b>89,4</b>	<b>+19,4%</b>
<b>ANTIOSSIDANTI</b>	<b>80,7</b>	<b>-2,2%</b>

campione New Line pesato a Totale Italia | anno mobile terminante a gennaio 2015

# Integratori alimentari: un mercato in continua crescita

---



# Integratori alimentari: basso livello di evidenza scientifica

---

## **Pochi lavori metodologicamente validi**

### **Difetti frequenti:**

- studi non controllati
- bassa numerosità
- periodo di osservazione troppo breve
- presenza di fattori confondenti
- informazioni carenti sui prodotti testati
- risultati ottenuti da un solo centro e mai replicati da gruppi indipendenti
- conflitto di interessi degli autori

# Integratori alimentari dimagranti

---

Int J Endocrinol Metab. 2015 April; 13(2): e19678.

DOI:10.5812/ijem.19678

Published online 2015 April 20.

Review Article

## Complementary and Alternative Medicine for the Treatment of Obesity: A Critical Review

supplements, acupuncture, and non-invasive body-contouring, are briefly discussed. The evidence supporting the effectiveness and safety of these methods is either lacking or point to a negligible clinical benefit, barely surpassing that of the placebo. Furthermore, several limitations are observed in the available scientific literature. These shortcomings include, without being limited to, uncontrolled trial designs, non-random allocation of subjects to treatment arms, small number of patients enrolled, short durations of follow-up, and ambiguous clinical and laboratory endpoints.

**Conclusions:** Further investigations are necessary to accurately determine the efficacy, safety, standard dosage/procedure, and potential side effects of the various CAM methods currently in use.

# Integratori e ECM

---

- 
- 10.00** ✓ Definizione di psico-biotipo morfologico  
✓ Psico-biotipo sanguigno  
✓ Psico-biotipo bilioso

**11.30 Coffee break**

- 11.45** ✓ Psico-biotipo linfatico  
✓ Psico-biotipo cerebrale  
✓ Domande chiave di un'anamnesi alimentare per la stesura di un programma nutrizionale personalizzato

**13.15 Lunch**

- 13.45** ✓ Esercizi pratici per la gestione dello stress e delle somatizzazioni:  
punto di partenza per una nutrizione adeguata  
✓ Integratori e nutraceutici

**16.15 Coffee Break**

- 16.30** ✓ Esercitazioni pratiche: stesura di piani alimentari personalizzati per i singoli psico-biotipi morfologici

- 18.00** ✓ **Test ECM**

2 giornate - 24 punti ECM

# Dimagranti o lassativi?

---



**INGREDIENTI:** **Tamarindo** (Tamarindus Indica) frutto Polpa, **Senna** (Cassia angustifolia) foglie e.s., Inulina, **Frangula** (Rhamnus frangula) corteccia e.s., **Cassia** fistula polpa , Frutto-Oligosaccaridi, Fucus vesiculosus tallo e.s. titolato 0,1% in iodio, Anice stellato (Anisa stellata) semi polvere, Ananas (Bromelia ananas) gambo e.s., Calcio Carbonato, Cromo picolinato.

**Antrachinoni 20 mg**

Prezzo: **euro 11,90**



**Antrachinoni 12 mg**

Prezzo: **euro 6,00**

# Dimagranti o lassativi?

---



Isoflavoni (da pueraria) + rabarbaro

45 euro!

# Fitoterapici sazianti

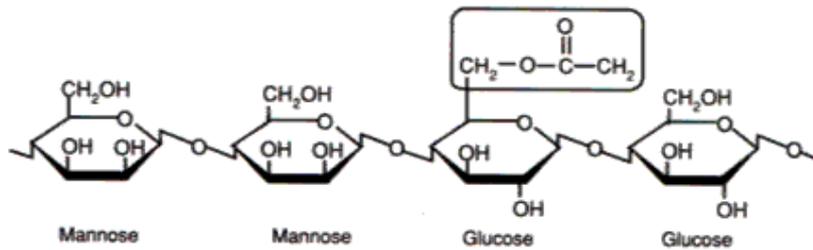
---

- Alginati
- Crusca di cereali
- Glucomannano
- Guar
- Ispaghul (psillio biondo)
- Fico d'India

# GLUCOMANNANO

---

Polisaccaride estratto da un tubero di leguminosa,  
**l'Amorphophallus konjac**



# Sazianti, malassorbitivi o placebo?

---



XLSMEDICAL Liposinol

- ▶ Cattura fino al **27%** di grassi alimentari ingeriti

Dispositivo medico

30 compresse

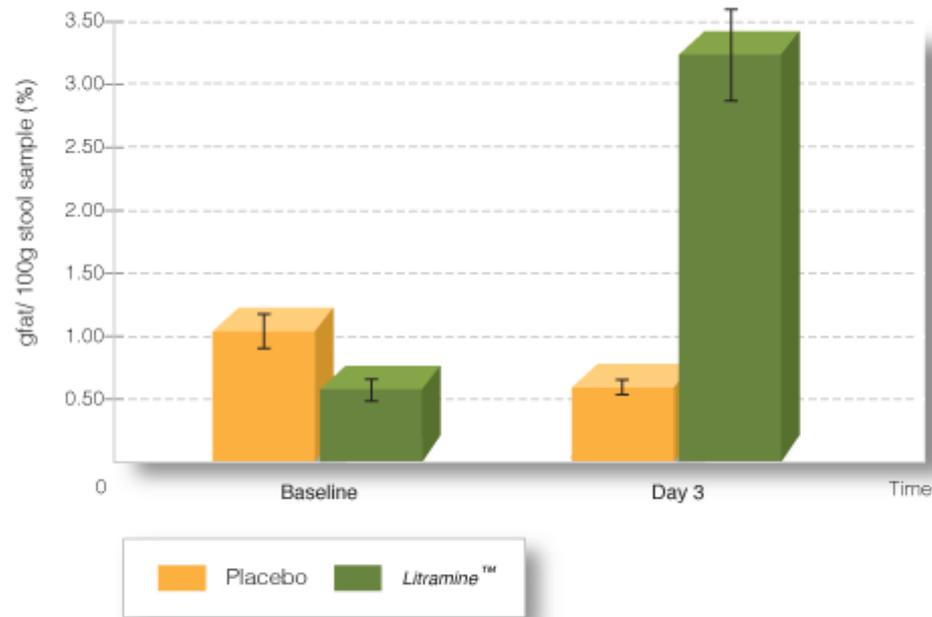
Prezzo: € 37,90



Ingredienti: Litramine , complesso di fibre vegetali brevettato,  
interamente derivate dal cactus

# Sazianti, malassorbitivi o placebo?

---



Average faecal fat content before and after intake of Litramine™

**“Litramine™ increased faecal fat excretion by a factor of 5.6 compared to baseline”**

# Sazianti, malassorbitivi o placebo?

## Original Article

CLINICAL TRIALS: BEHAVIOR, PHARMACOTHERAPY, DEVICES, SURGERY

## A Natural Fiber Complex Reduces Body Weight in the Overweight and Obese: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study

Barbara Grube<sup>1</sup>, Pee-Win Chong<sup>2</sup>, Kai-Zhia Lau<sup>2</sup> and Hans-Dieter Orzechowski<sup>3</sup>

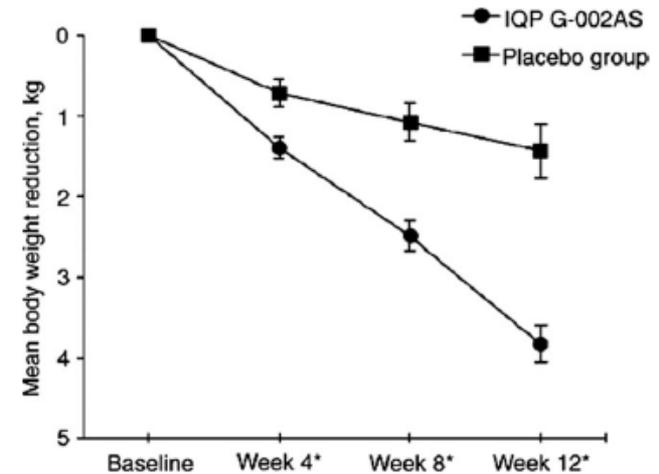


FIGURE 3 Percentage of subjects who lost at least 3, 5, and 10% of initial body weight. Asterisks denote significant difference between IQP G-002AS and placebo (derived from  $\chi^2$ ).

## Acknowledgments

This study was funded by InQpharm Group Europe Ltd.

*J Obes. 2013*

- Assenza di presupposti scientifici
- Studi sponsorizzati dall'azienda produttrice
- Studi prodotti da un unico gruppo

# Fitoterapici metabolici

---

- Arancio amaro
- Guaranà
- Caffè verde
- Tè
- Chetone di lampone
- Garcina cambogia
- Fucus
- Alga uakame
- Peperoncino

# Arancio amaro

(*Citrus aurantium* L. )

---



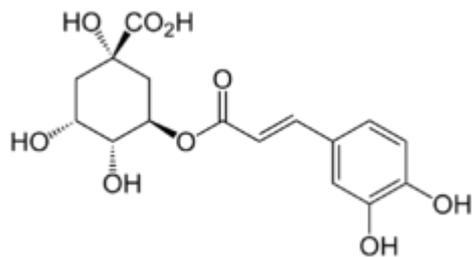
# Arancio amaro

---

- Parti usate: buccia del frutto acerbo
- Principi attivi: *sinefrina*, *octopamina*
- Attività farmacologica: attività adrenergica centrale e periferica
- Posologia consigliata: 60 -120 mg di sinefrina, in 2 somministrazioni (e.s. 500 mg, 6% in *sinefrina*, x 2 - 4 /die)
- Effetti collaterali: irritabilità, insonnia, disturbi del ritmo cardiaco, aumento pressione arteriosa

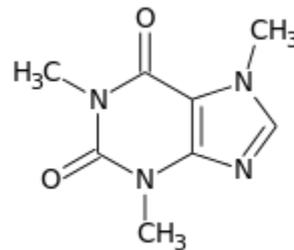
# Caffè verde

Il **caffè verde** è ottenuto dai semi della pianta del caffè non tostati.



a. clorogenico

+



caffaina

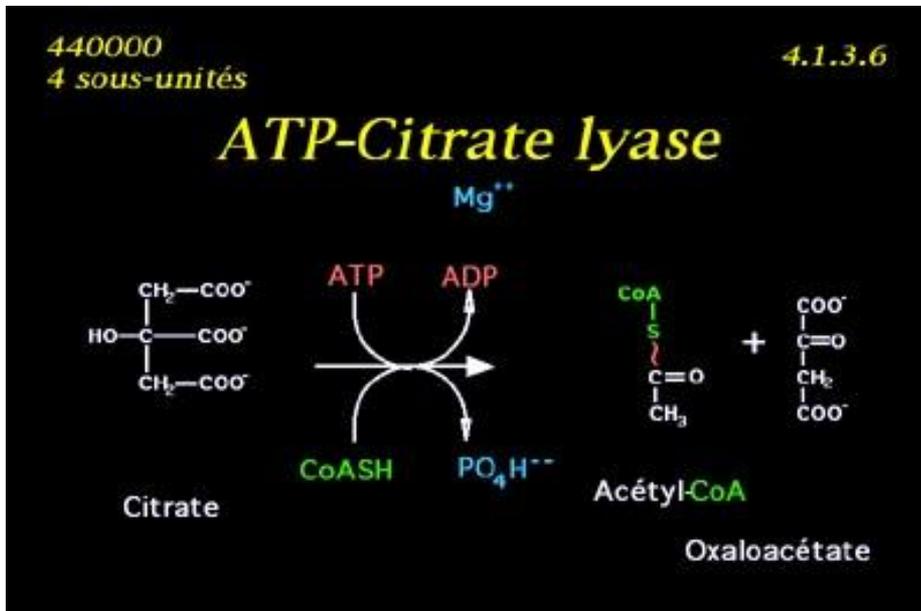
=

**Clorogenato di  
caffaina**

# Garcinia cambogia

Principio attivo: acido isocitrico

Meccanismo d'azione: inibisce la *citrato liasi*



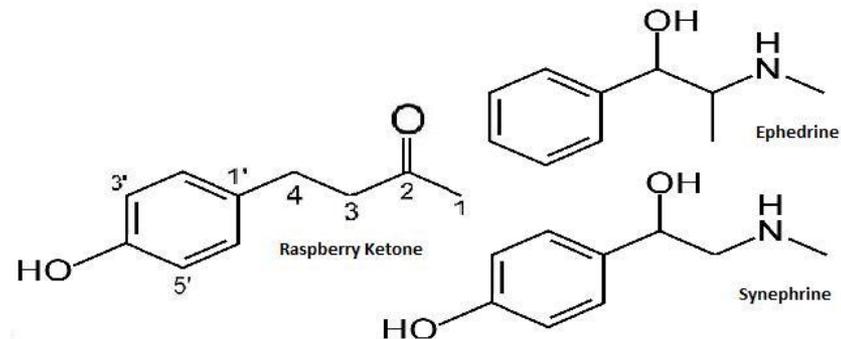
# Chetone di lampone

(*Raspberry ketone*)



## Raspberry Ketone Increases Both Lipolysis and Fatty Acid Oxidation in 3T3-L1 Adipocytes

Planta Med 2010; 76(15): 1654-1658



( Lin CH, et al. Evaluation of *in Vitro* and *in Vivo* Depigmenting Activity of Raspberry Ketone from *Rheum officinale*. *Int J Mol Sci.* (2011) )

# RISO ROSSO FERMENTATO

---

Il riso Rosso Fermentato è riso comune (*Oryza sativa*) fermentato dal fungo *Monascus purpureus*.



# Riso rosso, evidenze

---

## Xuezhikang, An Extract of Cholestin, Reduces Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Patients With Coronary Heart Disease: Subgroup Analysis of Patients With Type 2 Diabetes From China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS)

*Shui-ping Zhao, MD,\* Zong-liang Lu, MD,† Bao-min Du, MD,† Zuo Chen, MD,† Yang-feng Wu, MD,† Xue-hai Yu, MD,† Yu-cheng Zhao, MD,† Ling Liu, MD,\* Hui-jun Ye, MD,\* and Zhi-hong Wu, MD\**

Trial di 4 anni in NIDDM con CHD: riduzione del 50% degli eventi cardiovascolari maggiori e della mortalità cardiovascolare nel gruppo trattato con RRF.

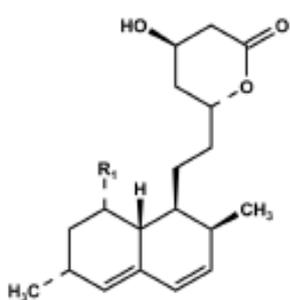
*(J Cardiol Pharmacol 2007;49:81-84).*

# Riso rosso fermentato:

## principi attivi

---

- Monacoline (statine)
- Pigmenti (*rubropunctamina*, *monascorubramina*, *rubropunctatina*, *monascorubrina*, *monascina*, *ankaflavina*)

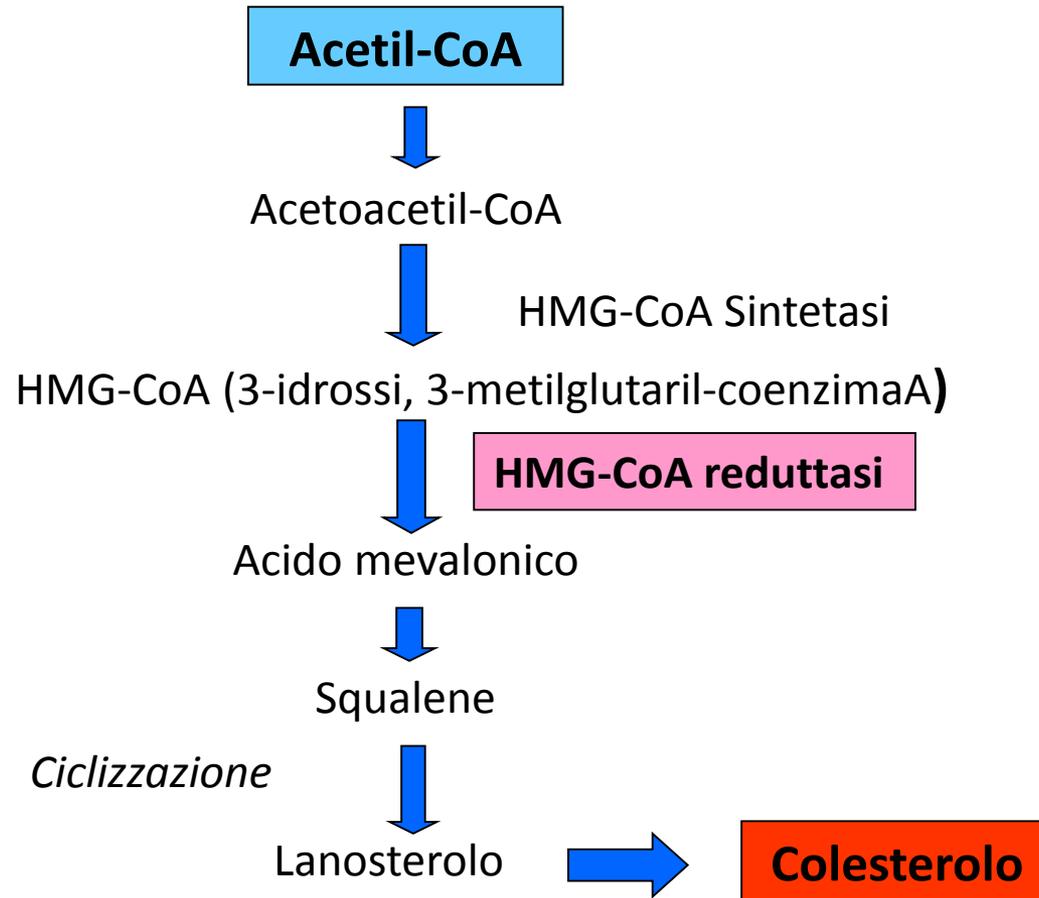
Monacolins		R <sub>1</sub>
	Monacolin J	OH
	Monacolin K	OOCCH(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	Monacolin L	H
	Monacolin M	OOCCH <sub>2</sub> C(OH)CH <sub>3</sub>
	Monacolin X	OOCCH(CH <sub>3</sub> )(OC)CH <sub>3</sub>

Il 75-80% delle monacoline è *monacolina K* (lovastatina).

La Lovastatina è commercializzata sotto forma di farmaci: **Lovinacor**<sup>®</sup> Rottapharm; **Rextat**<sup>®</sup> Recordati; **Tavacor**<sup>®</sup> Savio IBN (**20 mg/cpr**):

# Meccanismo d'azione delle monacoline

---



# Riso rosso fermentato: farmaco o integratore?

---

Integratori alimentari:

fino a 3 mg/d dimonacoline totali

(Circolare Ministero della Salute del 12/11/2003 )

il **regolamento (UE) 432/2012** consente il seguente claim:

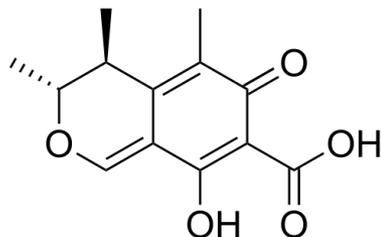
*“La monacolina K del riso rosso contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue”*

Questa indicazione può essere impiegata solo per un alimento che fornisce un apporto giornaliero di **10 mg di monacolina K** del riso rosso.

L'indicazione va accompagnata dall'informazione al consumatore che l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 10 mg di monacolina K da preparazioni di riso rosso fermentato

# Citrinina

---



## **Citrinina:** micotossina nefrotossica

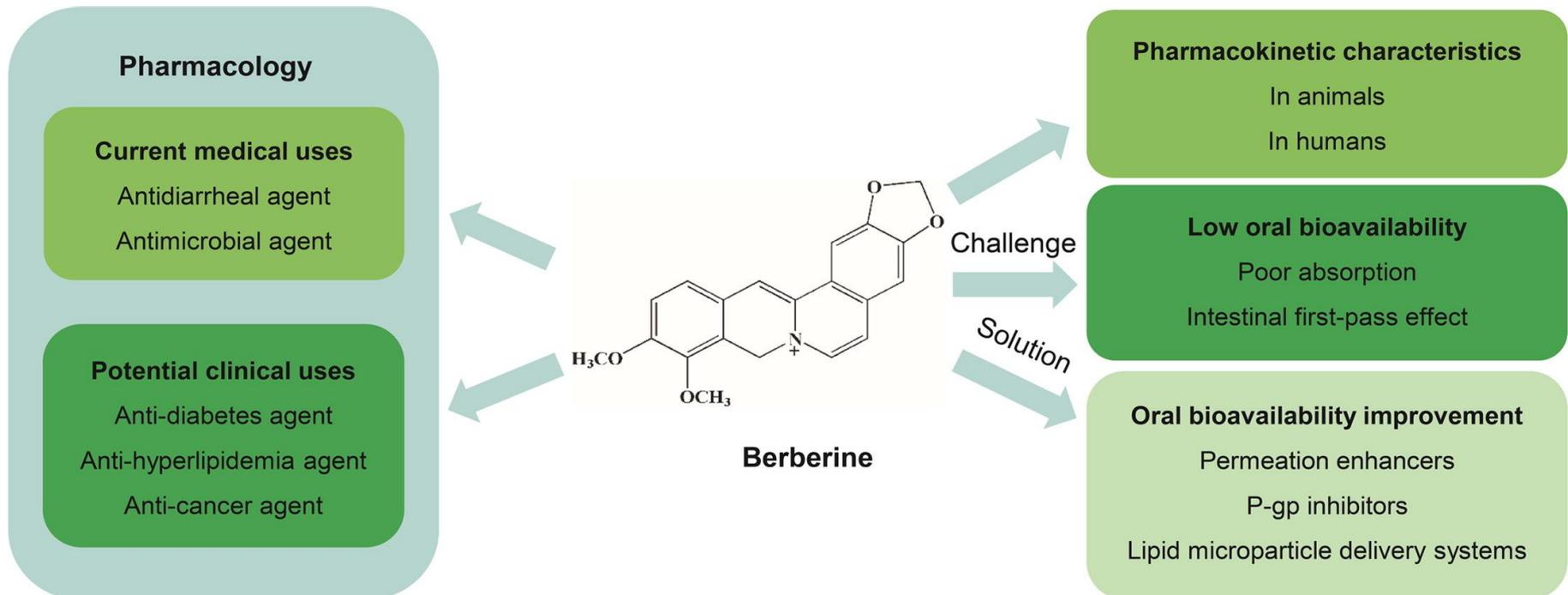
REGOLAMENTO (UE) N. 212/2014 DELLA COMMISSIONE

del 6 marzo 2014

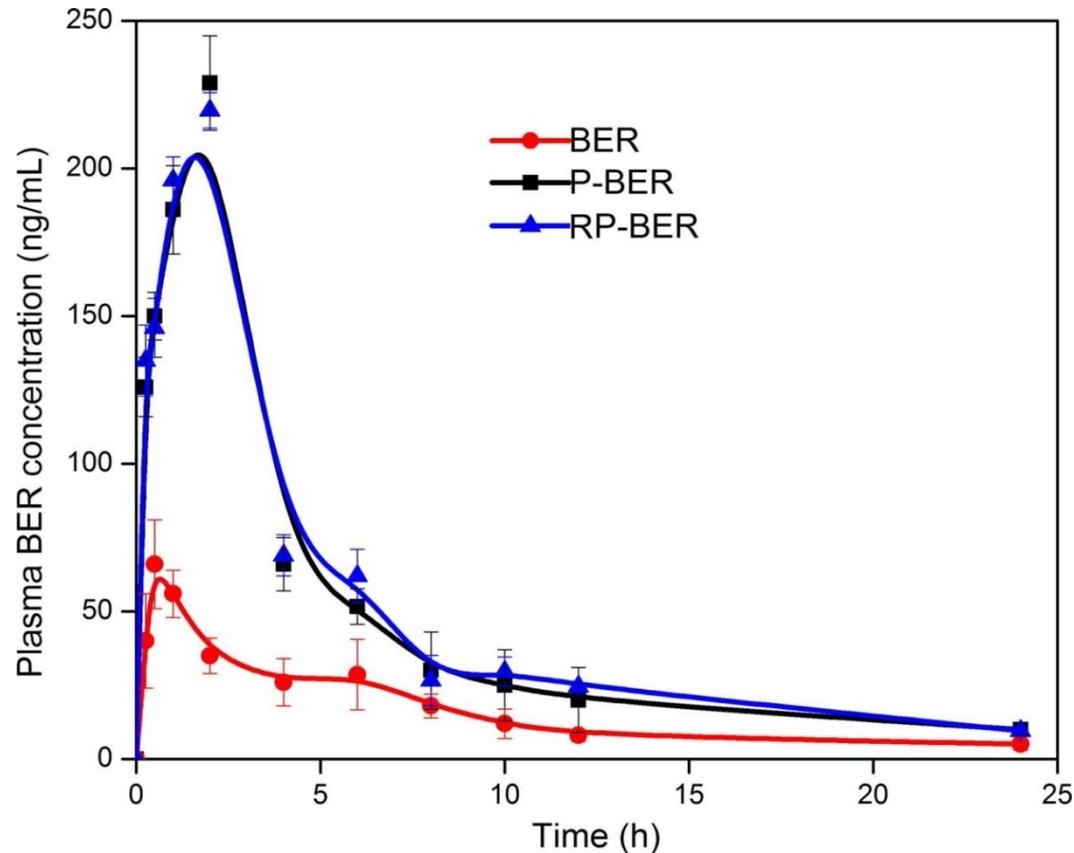
che modifica il regolamento (CE) n. 1881/2006 per quanto riguarda i tenori massimi del contaminante citrinina negli integratori alimentari a base di riso fermentato con lievito rosso *Monascus purpureus*

preparati a base di lievito di riso rosso. La dose necessaria di monacolina K è ottenuta assumendo dalle 4 alle 6 capsule di 600 mg di lievito di riso rosso. Al fine di garantire che l'eventuale esposizione alla citrinina presente in tali preparati a base di lievito di riso rosso rimanga considerevolmente inferiore al livello di nefrotossicità di 0,2 µg/kg di p.c. nell'adulto, è stato fissato un tenore massimo di citrinina di 2 mg/kg. A causa delle

# La berberina nell'impiego clinico: potenzialità e limiti



# Livelli plasmatici di berberina somministrata per os in micelle di fosfolipidi

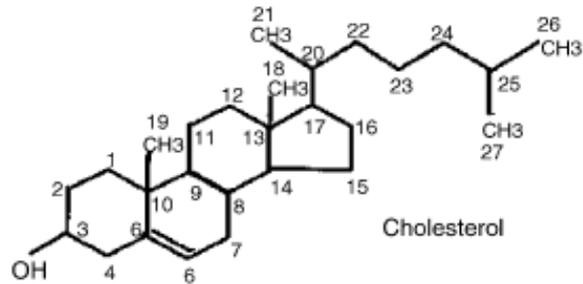


Berberina  
50 mg/kg

The profiles of the plasma BER level versus time among the rats after oral administration with the free BER, fosfolipidi-berberina (P-BER), and RP-BER. Data are presented as mean  $\pm$  SD (n =6).

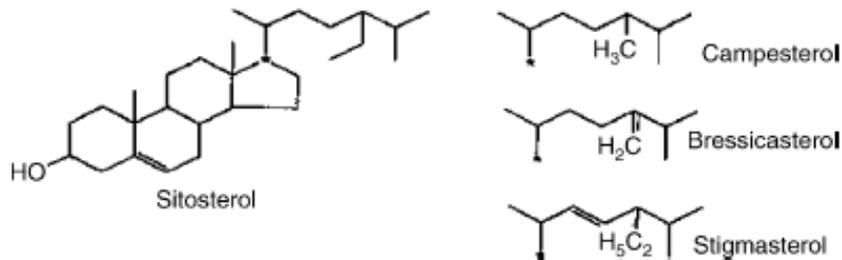
# FITOSTEROLI

---



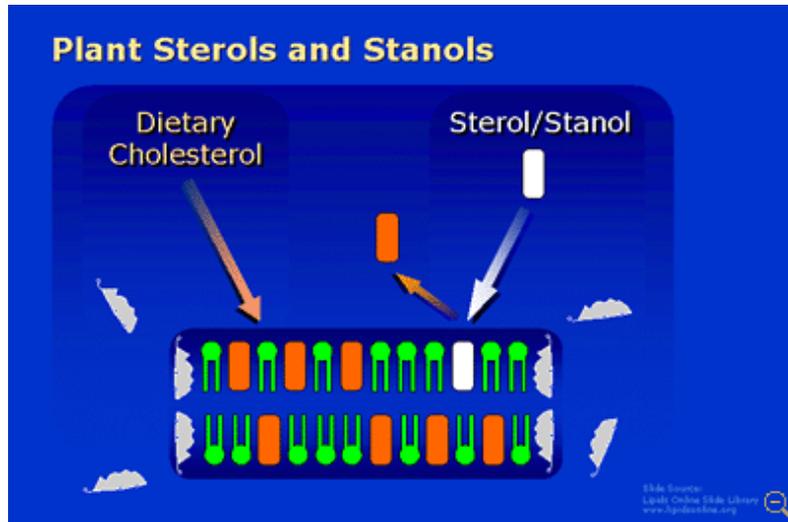
Fitosteroli: alcoli steroidei,  
naturalmente presenti nelle piante,  
strutturalmente simili al colesterolo

Fitostanoli: steroli saturi

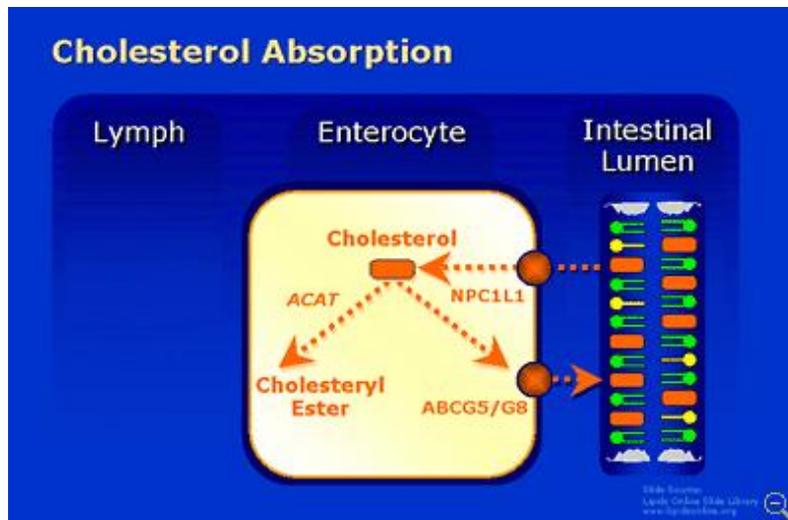


L'anello ciclopentano-peridrofenantrenico è identico al colesterolo.  
Le differenze sono nella struttura della catena laterale.

# Fitosteroli: farmacocinetica



Phytosterols and cholesterol must be solubilized in micellar form for absorption.



Cholesterol and phytosterol absorption require the Niemann-Pick C1 Like 1 Protein (NPC1L1).

Phytosterols and unesterified cholesterol are transported back into the intestinal lumen by the Binding Cassette (ABCG5 and ABCG8) proteins.

# Fitosteroli: dosaggio plasmatico

---

I fitosteroli presenti nel plasma sono comunemente dosati come colesterolo: le metodiche spettrofotometriche non distinguono le varie strutture.

I fitosteroli nel plasma contribuiscono all'1% della colesterolemia.

Il dosaggio selettivo dei fitosteroli e fitostanoli richiede la cromatografia gas-liquida (GLC) o la cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC).

Hidaka H *et al.* Increased plasma plant sterol levels in heterozygotes with sitosterolemia and xanthomatosis, *J Lipid Res* **1990** ;31: 881–888.



# Fitosteroli: efficacia ipocolesterolemizzante

---

I fitosteroli impiegati a dosaggi 0.8 - 4.0 g/d riducono le concentrazioni di LDL-C del 10–15%.

Katan MB , *Mayo Clin Proc* **2003**; 78:965–978.

# Fitosteroli: effetti avversi

---

*J Clin Invest 1974 53:1033–1043*

*Beta-sitosterolemia* and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters.

*Bhattacharyya AK, Connor WE*

2 sorelle di 20 e 22 anni presentavano xantomi tendinei e normali livelli di colesterolo ma livelli plasmatici di sitosterolo di 27.1 e 17.7 mg/dl, (11 e 16% dei loro steroli circolanti).

I soggetti con beta-sitosterolemia manifestano cardiopatia ischemica in età giovanile.



## Are phytosterol a novel atherosclerotic risk factor?



Atherosclerosis 186 (2006) 12–19

---

---

ATHEROSCLEROSIS

---

---

[www.elsevier.com/locate/atherosclerosis](http://www.elsevier.com/locate/atherosclerosis)

Review

### Phytosterols and vascular disease

Manoj D. Patel, Paul D. Thompson\*

*Section of Preventive Cardiology, Division of Cardiology, Henry Low Heart Center,  
Hartford Hospital, 80 Seymour Street, Hartford, CT 06102, USA*

#### Abstract

Phytosterols or plant sterols have long been known to lower serum cholesterol concentrations by competing with dietary and biliary cholesterol for intestinal absorption. Food products containing phytosterols and phytostanols are now available to assist in lowering blood cholesterol levels. In contrast to these possibly beneficial effects of plant sterols, a rare genetic condition called sitosterolemia, an autosomal recessive disorder also known as phytosterolemia, is characterized by over absorption of phytosterols and premature coronary artery and aortic valve disease. Phytosterols have also recently been identified in atheromatous plaque obtained from individuals with apparently normal absorption of plant sterols raising the possibility that phytosterols are a novel atherosclerotic risk factor. This article reviews phytosterols and their relationship to vascular disease.

# Fitosteroli: effetti avversi

---

Effects of long term plant sterol and -stanol consumption on the retinal vasculature: A randomized controlled trial in statin users

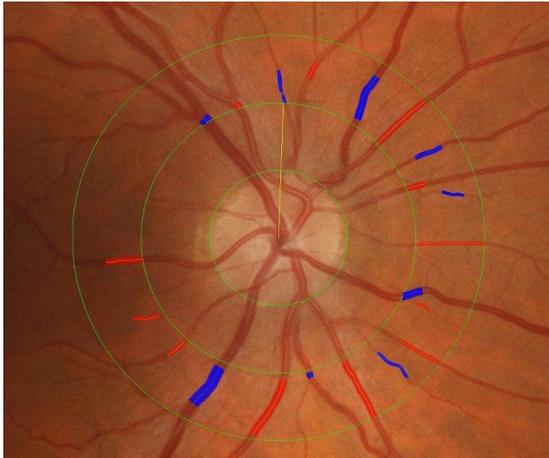
Elton R. Kelly<sup>a,\*</sup>, Jogchum Plat<sup>c</sup>, Ronald P. Mensink<sup>c</sup>, Tos T.J.M. Berendschot<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> University Eye Clinic Maastricht, Maastricht, The Netherlands

<sup>b</sup> University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

<sup>c</sup> Department of Human Biology, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

Increased serum campesterol concentration **correlated positively** with **increased retinal venular diameter**, independent from changes in serum LDL-cholesterol concentrations. This may constitute an explanation for the suggested effects of plant sterols on vascular function.



# Fitosteroli e sicurezza d'uso: aspetti da chiarire

---

SILBERNAGEL ET AL.: JOURNAL OF AOAC INTERNATIONAL VOL. 98, No. 3, 2015 739

## SPECIAL GUEST EDITOR SECTION

### **Cardiovascular Safety of Plant Sterol and Stanol Consumption**

**GUENTHER SILBERNAGEL and IRIS BAUMGARTNER**

University of Bern, Swiss Cardiovascular Center, Division of Angiology, Inselspital, Bern, Switzerland

**WINFRIED MÄRZ**

Medical University of Graz, Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Graz, Austria, University of Heidelberg, Medical Clinic 5 (Nephrology, Hypertensiology, Endocrinology, Diabetology, and Rheumatology), Mannheim Medical Faculty, Mannheim, Germany, and Synlab Academy, Synlab Services LLC, Mannheim, Germany

*Thesis 1: Plant Sterol Containing Functional Foods Are Dangerous Because Patients with Sitosterolemia May Develop Early Onset Atherosclerosis*

*Thesis 2: Plant Sterol Containing Functional Foods Are Dangerous Because Moderately Elevated Plasma Plant Sterols Have Been Associated with Increased Cardiovascular Risk*

*Thesis 3: Plant Sterol Containing Functional Foods Are Dangerous Because Plant Sterol Raising Genetic Variants are Associated with Cardiovascular Disease*

*Thesis 4: Plant Sterol Containing Functional Foods Should Not Be Used Because No Interventional Studies Have Been Performed to Show that Hard Cardiovascular Endpoints May Be Reduced*

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE!**