

**INTEGRATORI
DI ORIGINE BOTANICA:
APPROCCIO
MULTIDISCIPLINARE
ALLA QUALITÀ.
Il caso della curcuma.**

Milano,
29 Gennaio 2020

[Consensus Paper



con l'egida di
SINut
Società Italiana di Nutrizione



con l'egida di
SINut
Società Italiana di Nutrizione



|
qualità degli integratori
di origine botanica





INDICE

ABSTRACT

INTRODUZIONE

AUTORI

OBIETTIVI E METODO

CONSENSUS PAPER

- **Cosa sono gli integratori di origine botanica**
- **Qualità, sicurezza ed efficacia: facciamo chiarezza**
- **Come riconoscere la qualità di un integratore di origine botanica**
 - Qualità della materia prima
 - Controllo della filiera di approvvigionamento
 - Qualità dei processi di lavorazione
- **Come riconoscere l'efficacia di un integratore di origine botanica**
 - Disponibilità e autorevolezza di studi preclinici e clinici specifici sull'ingrediente
 - Evidenze di farmacocinetica
 - Evidenze di studi clinici sulle attività fisiologiche salutari
- **Le interazioni: un aspetto importante della sicurezza**

IL CASO DELLA CURCUMA

- La pianta e i componenti attivi
- Il funzionamento a livello cellulare
- Gli effetti fisiologici e gli effetti collaterali
- Qualità
- Sicurezza
- Efficacia

CONCLUSIONI

REFERENZE CON BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO



ABSTRACT

Il settore degli integratori di origine botanica include una quantità amplissima di prodotti molto differenti fra loro, anche per diversa attenzione e trasparenza su qualità e sicurezza. Per questo la **qualità** diventa un criterio dirimente, per medici, farmacisti e consumatori, nella scelta dell'integratore ed un requisito imprescindibile dell'informazione e della trasparenza.

La necessità di fare chiarezza è alla base della costituzione dell'**Advisory Board Qualità degli integratori di origine botanica**, un panel multidisciplinare di esperti italiani e internazionali dedicato puntualmente a tale argomento.

Il confronto fra gli esperti del Board ha portato a realizzare il primo Consensus Paper **Integratori di origine botanica: approccio multidisciplinare alla qualità**, un documento che affronta i temi della qualità, dell'efficacia e della sicurezza dei *botanicals* a partire dalle evidenze scientifiche e dall'esperienza clinica.

La **curcuma** è l'oggetto dell'approfondimento del Consensus Paper, che propone le evidenze scientifiche circa la qualità, l'efficacia e la sicurezza di uno degli estratti botanici più studiati e consumati al mondo.

INTRODUZIONE



Secondo il Rapporto Censis 2019 sul valore sociale dell'integratore alimentare¹ sono 32 milioni gli italiani che assumono integratori alimentari, e 18,7 milioni ne sono utilizzatori abituali. Un consumo trasversale rispetto a genere, età, livello di scolarità, territorio di residenza e condizione economica, che nasce dal riconoscimento del contributo di questi prodotti alla prevenzione e tutela della salute.

Sempre il Rapporto Censis indica due sfide importanti per il settore degli integratori alimentari:

- proporre prodotti di alta qualità, sicuri, in linea con le capacità migliori maturate nel settore e all'altezza delle aspettative crescenti dei cittadini;
- realizzare una comunicazione di qualità, certificata, capace di veicolare il punto di vista dei saperi esperti, in particolare dei medici.

In un comparto che include una quantità amplissima di prodotti molto differenti fra loro anche per diversa attenzione e trasparenza su **qualità** e sicurezza, proprio la qualità diventa un criterio dirimente di scelta per medici, farmacisti e consumatori, ed un requisito imprescindibile di un'informazione corretta e trasparente.



Ma cosa significa integratori di qualità?

Quali elementi consentono di valutare qualità, sicurezza, efficacia dei prodotti?

Quali sono i rischi del "fai da te"?

Quali i criteri per un utilizzo corretto degli integratori alimentari?

Come informare correttamente su questi argomenti?

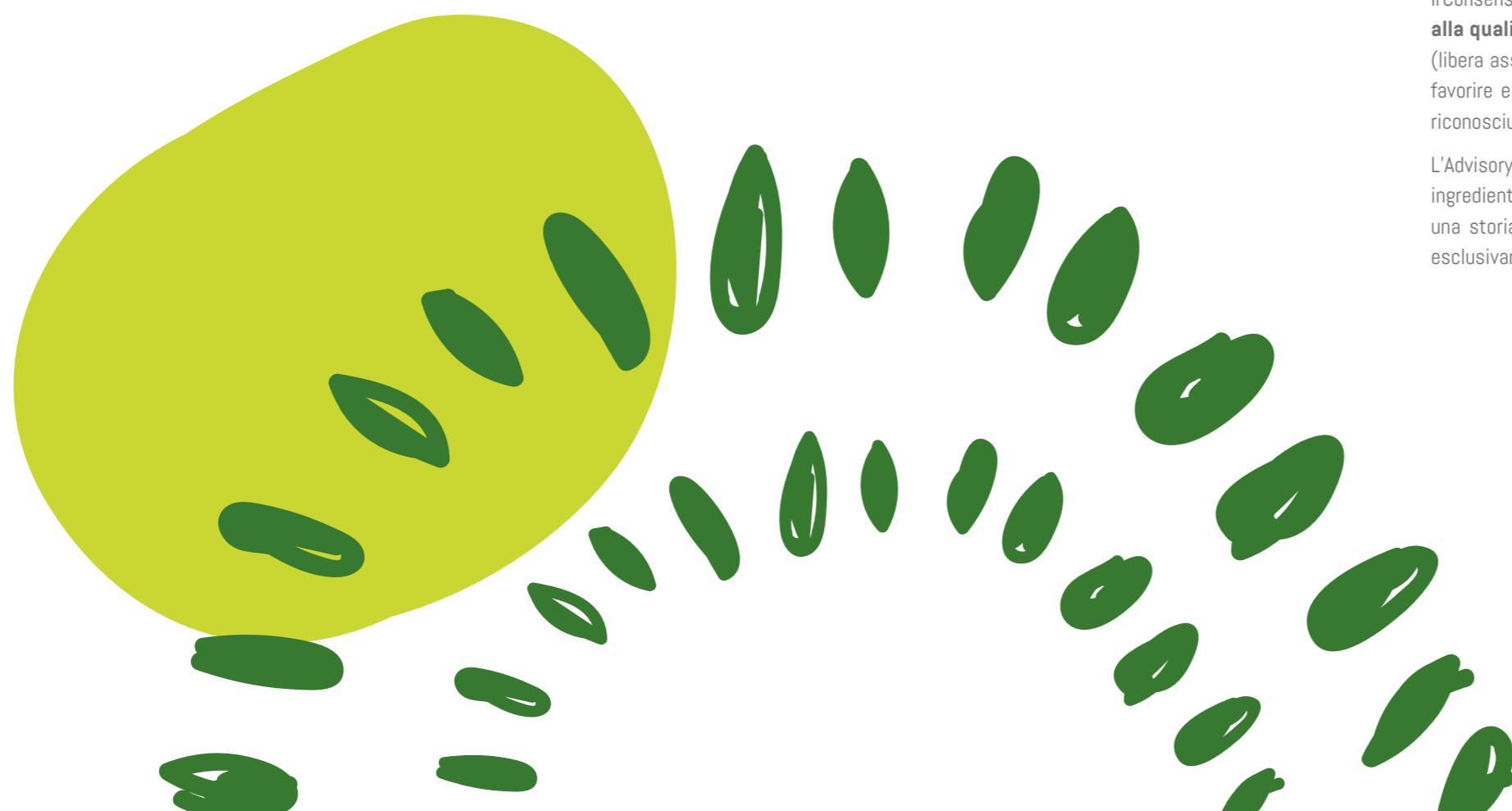
Per fare chiarezza su questi temi e fornire indicazioni condivise, supportate da rigorose evidenze scientifiche e dall'esperienza clinica, si è costituito l'**Advisory Board Qualità degli integratori di origine botanica**, un panel multidisciplinare di esperti italiani e internazionali dedicato puntualmente a tale argomento.

Questo Consensus Paper è il primo risultato dell'attività dell'Advisory Board, il cui obiettivo è affrontare gli aspetti generali relativi alla qualità degli integratori di origine botanica e approfondire, in successive pubblicazioni, le specificità di diversi estratti di piante utilizzati nella nutraceutica².

L'approfondimento a cui è dedicato questo primo Consensus Paper riguarda la **curcuma**, un ingrediente di grandissimo utilizzo secondo i dati IQVIA, che parlano di 4,9 milioni di confezioni di integratori contenenti curcuma venduti in Italia fra luglio 2018 e giugno 2019⁹.

Il Consensus Paper **Integratori di origine botanica: approccio multidisciplinare alla qualità** ha ricevuto l'egida della **Società Italiana di Nutraceutica – SINut** (libera associazione senza scopo di lucro che ha assunto il compito di sviluppare, favorire e promuovere le ricerche e gli studi in ambito nutraceutico), che ne ha riconosciuto il valore scientifico e la coerenza con gli obiettivi dell'associazione.

L'Advisory Board nasce su iniziativa di **Indena**, azienda leader nella produzione di ingredienti botanici di qualità, e di **Scharper**, azienda farmaceutica che ha anche una storia di sviluppo e commercializzazione di integratori alimentari promossi esclusivamente sulla classe medica.



AUTORI



- **Dr. Pietro Allegrini** - R&D Director, Indena SpA
- **Prof. Giovanni Appendino** - Professore di Chimica Organica, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale - Indena Scientific Advisor
- **Prof. Arrigo F.G. Cicero** - Professore Associato in Scienze Tecniche Dietetiche Applicate, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna; Presidente Società Italiana di Nutraceutica (SINut)
- **Dr. Alessandro Colletti** - Università di Torino, Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Responsabile macroregionale SINUT (Società Italiana di Nutraceutica), segretario nazionale SIFNut (Società Italiana di Formulatori in Nutraceutica)
- **Prof. Diego Fornasari** - Professore Associato di Farmacologia, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano,
- **Dr. Parris M. Kidd** - Independent Biomedical Consultant, Pinole, CA, USA
- **Dr. Ernesto Marco Martinelli** - Group-Quality Director, Indena SpA
- **Dr. Giovanni Musso** - Ospedale Humanitas Gradenigo, Torino
- **Dr.ssa Antonella Riva** - R&D, Product Research Manager, Indena SpA
- **Prof.ssa Mariangela Rondanelli** - Professore Associato in Scienze e Tecniche Dietetiche, Direttore Unità Operativa Complessa di Riabilitazione ad Indirizzo Metabolico, Direttore Scuola di Specializzazione in Scienza dell'Alimentazione, Dipartimento di Sanità Pubblica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Pavia



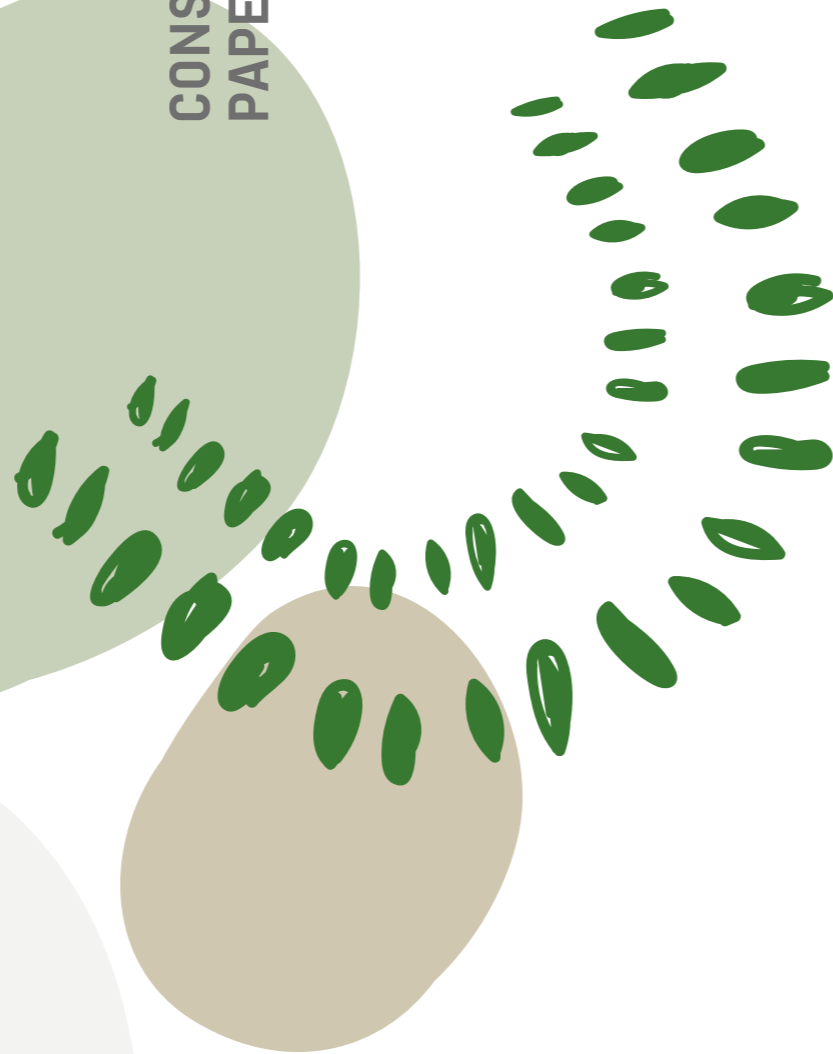
OBIETTIVI
E METODO

Il Consensus Paper **Integratori di origine botanica: approccio multidisciplinare alla qualità** ha l'obiettivo di mettere a disposizione di medici, farmacisti, consumatori, organi di informazione una fonte scientificamente autorevole che faccia chiarezza sui temi della qualità, della sicurezza e dell'efficacia degli integratori di origine botanica, aiutando questi interlocutori ad orientarsi nel panorama vasto e variegato degli integratori alimentari.

Gli autori di questo Consensus Paper, che compongono l'Advisory Board sugli integratori di qualità, sono esperti di diversa specializzazione selezionati fra i più autorevoli negli studi sugli estratti botanici ed in particolare sulla curcuma, a cui è dedicato l'approfondimento di questo documento.

Un'attenta analisi della letteratura scientifica e il confronto delle esperienze di pratica clinica sono state la base del lavoro congiunto che ha portato il gruppo di esperti a formulare le indicazioni e le raccomandazioni contenute in questo documento.

CONSENSUS PAPER



COSA SONO GLI INTEGRATORI DI ORIGINE BOTANICA

La Direttiva 2002/46/CE del 10 giugno 2002, recepita a livello nazionale dal Decreto legislativo n. 169 del 21 maggio 2004, definisce gli integratori alimentari "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, quali capsule, pastiglie, compresse, pillole, gomme da masticare e simili, polveri in bustina, liquidi contenuti in fiale, flaconi a contagocce e altre forme simili di liquidi e di polveri in forme predosate".

Negli integratori di origine botanica gli ingredienti attivi sono costituiti da sostanze e preparati da matrice vegetale (*botanicals*), e relative preparazioni derivate. L'impiego di *botanicals* negli integratori alimentari è attualmente disciplinato in Italia dal Decreto Ministeriale 10 agosto 2018, che contiene anche le piante della lista BELFRIT, messa a punto con le Autorità competenti di Belgio e Francia³.

QUALITÀ, SICUREZZA ED EFFICACIA: FACCIAMO CHIAREZZA

Qualità, sicurezza ed efficacia di un integratore non sono concetti sovrapponibili. In particolare:

- la **qualità** è determinata dalle caratteristiche della materia prima, dalla filiera di approvvigionamento, dalle tecnologie e dai processi utilizzati per la lavorazione degli ingredienti, dai controlli sulla materia prima (ingrediente botanico) e sul prodotto finito;
- la **sicurezza** è legata in primis alla verifica dell'assenza dei potenziali contaminanti tipici dei prodotti di origine vegetale (es. pesticidi, micotossine, metalli tossici etc.), aspetto che afferisce alla qualità, ma è legata anche alle condizioni specifiche dell'organismo che assume l'integratore, dal dosaggio e dalle modalità di assunzione e dalle possibili interazioni con altri ingredienti attivi (naturali o di sintesi). Rimane quindi fondamentale lo svolgimento di studi preclinici tossicologici a garanzia dell'utilizzo dell'ingrediente botanico. Tuttavia un integratore di qualità può avere profili di sicurezza diversi in soggetti diversi e per questa ragione è opportuno che l'assunzione di integratori di origine botanica sia preferibilmente consigliata e guidata dal medico o dal farmacista;
- **efficacia**, intesa come la capacità di un integratore, attraverso i suoi ingredienti, di rafforzare processi fisiologici: integratori contenenti lo stesso ingrediente di origine naturale possono avere diversa efficacia a seconda della formulazione, che ne modifica ad esempio la solubilità.

È evidente che qualità sicurezza ed efficacia, così come descritte, sono requisiti imprescindibili perché un integratore possa essere considerato effettivamente "di qualità"



COME RICONOSCERE LA QUALITÀ DI UN INTEGRATORE DI ORIGINE BOTANICA

La qualità degli integratori di origine botanica è espressa da specifiche caratteristiche, che chi prescrive o consiglia i prodotti (medici e farmacisti) e i consumatori devono poter verificare.

TALI CARATTERISTICHE SONO:

1. qualità della materia prima:

I. identificazione della pianta (almeno genere e specie): è necessario che la pianta da cui deriva l'ingrediente sia identificata con certezza, attraverso specifici protocolli ed analisi, quale ad esempio i controlli botanici, i profili cromatografici, o l'analisi del DNA;

II. purificazione dell'estratto botanico: se la pianta contiene sostanze notoriamente tossiche o allergizzanti come ad esempio gli acidi ginkgolici nelle foglie di *Ginkgo biloba*, o sostanze indesiderate come ad esempio zuccheri semplici, è importante rimuovere tali componenti ed ottenere un estratto cosiddetto purificato;

III. standardizzazione dell'estratto: è un procedimento di combinazione di lotti differenti che permette di garantire che l'estratto botanico abbia sempre la stessa composizione dei costituenti, in modo da ridurre la variabilità naturale presente nel materiale vegetale di partenza, e la stessa titolazione (ossia la concentrazione della classe chimica caratteristica);

2. controllo della filiera di approvvigionamento:

- I. utilizzo di fornitori accreditati in base a rigorosi criteri di qualità, sostenibilità e tracciabilità;
- II. implementazione nella supply chain delle linee guida per le buone pratiche agricole e di raccolta (GACP - Good Agricultural and Collection Practices);
- III. conciliazione fra la necessità di materie prime di elevata qualità e i principi di biodiversità e sostenibilità indicati da convenzioni e standard internazionali quali la CBD (Convenzione sulla diversità biologica);
- IV. controllo continuativo di tutta la filiera, dalla coltivazione costantemente monitorata da agronomi e botanici, fino alla consegna della materia prima ai siti produttivi;

3. qualità dei processi di lavorazione:

- I. impianti produttivi tecnologicamente avanzati e sicuri sia per le materie prime sia per gli operatori;
- II. processi conformi a standard e norme di produzione quali le Good Manufacturing Practices (GMP) e il manuale HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points);
- III. utilizzo di eccipienti di alta qualità, precisamente definiti e funzionali ad ottimizzare l'efficacia dell'ingrediente attivo
- IV. controllo rigoroso sul prodotto finito.

Avere accesso alle informazioni sulle caratteristiche sopra indicate consentirebbe di valutare la qualità effettiva dei prodotti e di scegliere consapevolmente gli integratori di origine botanica. Gli autori di questo Consensus Paper auspicano quindi che il mercato vada sempre più nella direzione di una reale trasparenza, in un'ottica di servizio verso prescrittori e consumatori.

COME RICONOSCERE L'EFFICACIA DI UN INTEGRATORE DI ORIGINE BOTANICA

La normativa italiana relativa agli integratori di origine botanica ad oggi non richiede evidenze di efficacia basate su studi scientifici.

Nonostante ciò, esistono prodotti di origine botanica la cui efficacia è dimostrata da studi preclinici e clinici rigorosi e spesso condotti con metodologia assimilabile a quella richiesta per i farmaci⁴.

L'efficacia di un integratore di origine botanica rispetto alla funzione fisiologica che dichiara di avere è quindi verificabile attraverso:

1. disponibilità e autorevolezza di studi preclinici e clinici specifici sull'ingrediente
 - I. numero e riproducibilità degli studi;
 - II. autorevolezza degli istituti di ricerca che li hanno condotti e delle riviste che li hanno pubblicati (riviste internazionali peer-reviewed);
 - III. specificità degli studi: è fondamentale che gli studi siano condotti in maniera dedicata sull'ingrediente specifico contenuto nell'integratore, con le sue caratteristiche di provenienza, estrazione, formulazione, concentrazione, e che la sua efficacia non sia affermata facendo riferimento genericamente alla letteratura esistente;
2. evidenze di farmacocinetica, ovvero studi di farmacocinetica (che verificano assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dall'organismo dei principi ritenuti attivi degli integratori) dedicati al prodotto specifico con la sua specifica formulazione: a parità di equivalenza nella funzione fisiologica, infatti, prodotti con formulazioni diverse possono avere biodisponibilità differenti, diverso metabolismo e differente efficacia.
3. evidenze di studi clinici sulle attività fisiologiche salutari, ovvero dati che portino all'evidenza dell'impatto sulle funzioni fisiologiche svolto dall'ingrediente e/o dall'integratore.

Per poter adottare un nuovo claim, ovvero poter dichiarare le indicazioni nutrizionali e sulla salute del prodotto che viene commercializzato, gli studi devono essere poi validati dalla commissione tecnico scientifica di EFSA (European Food Safety Authority), coerentemente con il Regolamento 1924/2006.

LE INTERAZIONI: UN ASPETTO IMPORTANTE DELLA SICUREZZA

La tendenza diffusa fra i consumatori a considerare gli integratori alimentari prodotti naturali e quindi "di per sé buoni", insieme all'accessibilità di tali prodotti attraverso canali distributivi che non prevedono l'intermediazione di prescrittori, hanno facilitato l'abitudine al "fai da te".

Si tratta di una pratica da scoraggiare, perché l'impiego di integratori di origine botanica richiede una valutazione complessiva del soggetto interessato e delle sue condizioni, con una competenza che può essere solo del medico o del farmacista. Le ragioni di tale raccomandazione non sono dissimili da quelle che riguardano i prodotti della farmacopea ufficiale, e cioè:

- 1.** gli ingredienti di derivazione botanica hanno effetti fisiologici che vanno conosciuti e valutati rispetto alla situazione specifica del soggetto a cui sono destinati;
- 2.** è fondamentale valutare e monitorare, da parte di una figura competente, le possibili interazioni fra l'ingrediente di origine botanica che il soggetto si accinge ad assumere e qualsiasi altro principio attivo egli stia contemporaneamente assumendo, che sia naturale o di sintesi. La mancata valutazione, o una valutazione superficiale, delle possibili interazioni fra principi attivi, nell'errata convinzione che "è naturale, quindi male non fa", è in realtà fonte di potenziali rischi;
- 3.** ciascun organismo risponde a modo suo agli ingredienti di un integratore: è necessario quindi prima analizzare in maniera esperta le condizioni generali del soggetto e poi valutare l'opportunità di prescrivere uno specifico integratore e indicare le modalità d'uso, che comprendono il dosaggio e la durata dell'integrazione. Per questo è necessario, inoltre, che gli ingredienti siano oggetto di studi sull'uomo, che ne possano verificare sicurezza e tollerabilità.

È necessario quindi ribadire che gli integratori di origine botanica dovrebbero essere preferibilmente consigliati dal medico o dal farmacista, e che questi ultimi devono affrontare la prescrizione o l'indicazione di tali prodotti con l'approccio rigoroso che utilizzano per tutte le prescrizioni, verificando quindi le condizioni generali del soggetto, tenendo in considerazione eventuali terapie o integrazioni già in corso per valutare le possibili interazioni, identificando il dosaggio più efficace.



IL CASO DELLA CURCUMA



LA PIANTA E I COMPONENTI ATTIVI

La *Curcuma longa* L. (famiglia delle Zingiberaceae) è una pianta erbacea perenne diffusa in Asia sud orientale e coltivata estensivamente in Cina, India, Indonesia e Thailandia⁵.

Se ne utilizza a fini alimentari e per la produzione di integratori il rizoma, di colore oro-arancio, dal quale si ricava un ingrediente di colore giallo intenso. La radice di curcuma è nota fin dai tempi antichi per le sue proprietà benefiche e rappresenta uno dei prodotti botanici più studiati.

La pianta della curcuma, ed in particolare il suo rizoma, apparve per la prima volta in India come spezia, come alimento e per l'uso nella medicina ayurvedica prima del 600 a.C. La curcuma fa parte della famiglia dello zenzero e, come lo zenzero, cresce facilmente nei climi tropicali. Raggiunse probabilmente la Cina nel 700 d.C., l'Africa occidentale dall'800 d.C. e le Americhe verso il 1700 d.C.

La curcuma ha molti nomi diversi nei diversi paesi, ma è conosciuta in molte lingue semplicemente come "radice gialla". Tale colore iconico deriva da tre composti chimicamente distinti, che sono i componenti attivi della pianta: curcumina, monodemetossicurcumina e bisdemetossicurcumina.

Sul mercato e anche nella letteratura scientifica, spesso tutti e tre questi curcuminoidi sono indicati collettivamente come curcumina. È importante tuttavia ricordare che ciascun curcuminoide ha la sua specifica struttura chimica e il suo specifico profilo funzionale. Il rizoma contiene tra 2-9% di curcuminoidi (a seconda dell'origine e delle condizioni di crescita) e olio volatile composto prevalentemente da sesquiterpeni quali zingiberene, curcumolo e turmerone.

Le tre forme di curcumina hanno personalità chimiche e colori diversi e, lavorando insieme o individualmente, hanno dimostrato di produrre importanti effetti fisiologici antiossidanti, anti-infiammatori, anti-mutageni, anti-infettivi, anti-cancro.

Al 2019, sulla curcumina sono stati svolti circa 100 sull'uomo, che hanno coinvolto alcune migliaia di soggetti.

IL FUNZIONAMENTO A LIVELLO CELLULARE⁵

Il meccanismo d'azione della curcumina è polivalente in quanto “spegne” i fattori di trascrizione pro-infiammatori quali NF- κ B, AP-1, STAT, regolando così l'espressione di geni coinvolti nella sopravvivenza cellulare, nella proliferazione cellulare, nell'angiogenesi. La curcumina è anche in grado di inibire diverse protein-chinasi e modula la risposta infiammatoria “spegnendo” gli enzimi dell'infiammazione quali COX-2, lipossigenasi e NO sintasi. La curcumina inibisce anche la produzione di citochine infiammatorie quali TNF α , IL -1-2-6-8- e -12. Inoltre la curcumina è un potente anti-ossidante che agisce come *radical scavenger* inducendo le difese cellulari antiossidanti attraverso l'attivazione del fattore nucleare NrF2.

GLI EFFETTI FISIOLGICI E GLI EFFETTI COLLATERALI⁶

La principale azione che la curcumina svolge nell'uomo è quella antinfiammatoria, attraverso la quale essa contribuisce a mantenerne la salute a livello gastrointestinale, cardiovascolare, osteoarticolare, epatico.

L'infiammazione cronica è la causa di molti disturbi soprattutto delle persone in età avanzata, ma non solo. L'infiammazione cronica viene infatti definita oggi il killer silenzioso della salute umana. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità⁷, oltre un terzo dei 57 milioni di morti ogni anno nel mondo sono provocati da malattie croniche (malattie cardiovascolari, diabete di tipo 2, ipertensione, malattie respiratorie e morbo di Alzheimer) e il 90% di tali malattie ha un prevalente carattere infiammatorio. L'infiammazione cronica è dovuta principalmente allo stile di vita tipico del mondo occidentale: comprenderne i meccanismi e farvi fronte è diventato un obiettivo cruciale della moderna ricerca clinica e il National Institutes of Health degli Stati Uniti ha recentemente definito l'infiammazione una priorità.

Oltre a quella antinfiammatoria, la curcumina svolge una provata azione antiossidante, epatoprotettiva, neuroprotettiva, antipertensiva, antiobesità, antimicrobica, antidiabetica.

Va in ogni caso ricordato che il Ministero della Salute riconosce per la curcumina effetti antiossidanti e sulla funzionalità articolare.

La dose giornaliera ammissibile di curcumina è di 0 – 3 mg/kg di peso corporeo, secondo il Comitato congiunto di esperti per gli integratori alimentari delle Nazioni Unite e dell'Organizzazione Mondiale per la Sanità (JECFA) e l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA).

Gli unici effetti collaterali descritti, correlati soprattutto a sovradosaggio, sono rappresentati da diarrea, nausea, dispepsia, cefalea, rash cutaneo⁸.

QUALITÀ

La qualità dell'estratto di curcumina, come di tutti gli estratti botanici, dipende innanzi tutto dalla qualità della materia prima (in questo caso, il rizoma della curcumina) e dalla purezza dell'estratto.

L'analisi che consente indiscutibilmente l'identificazione della pianta è l'analisi del DNA (DNA barcoding) della pianta stessa.

Inoltre, la curcumina di qualità è priva di contaminazioni, accidentali o volontarie, in particolare con⁹:

- specie diverse dalla *Curcuma longa*, quali la *Curcuma zedoaria*, la *Curcuma aromatica* e la *Curcuma xanthorrhiza*;
- coloranti azoici come il giallo metanile e i Sudan I e IV, composti organici non ammessi come additivi e vietati per l'uso alimentare ma utilizzati come adulteranti della curcumina perché lo spettro di assorbimento risulta simile a quello dei curcuminoidi, mimandone quindi il colore;
- curcumina / curcuminoidi sintetici.

Sono noti tentativi di adulterazione con prodotto di sintesi. Tali adulterazioni possono essere rilevate usando diverse tecniche analitiche che consentono di verificare la presenza di curcumina sintetica.

Un altro ambito di potenziale contaminazione è quello del processo di lavorazione della materia prima. L'estratto di curcumina di qualità non deve contenere contaminanti di processo quali IPA – idrocarburi policiclici aromatici (Reg. (UE) N. 2015/1933), pesticidi (Reg. (EC) N. 396/2005) o solventi (Dir. 2009/32/CE) al di fuori dei limiti di accettabilità, come prescritto dalle normative vigenti. Inoltre non deve contenere OGM (organismi geneticamente modificati) e deve rispettare precisi parametri microbiologici.

I protocolli e gli strumenti per definire la qualità della curcumina sono quindi molti e consolidati. Prescrivere in modo consapevole integratori con curcumina significa esigere dai produttori le informazioni esaustive e trasparenti sui controlli relativi alla qualità e sui metodi con cui tali controlli vengono effettuati.



SICUREZZA

La quantità di ricerche condotte fin dal 1815, anno in cui la curcumina fu isolata dal farmacista francese Pelletier, fa di questo ingrediente botanico uno dei più studiati al mondo e sulla base delle evidenze scientifiche si può affermare che il profilo di sicurezza della curcuma è molto alto.

Per quanto riguarda in particolare la sicurezza epatica¹⁰, la curcumina è studiata in tutto il mondo da anni in decine di modelli sperimentali come trattamento per la protezione del fegato verso danno chimico, dato per esempio dall'abuso di alcol. In caso di alterazioni della funzione epatica, tuttavia, l'uso del prodotto è sconsigliato⁸.

Come indicazione generale va ribadito che gli integratori di origine botanica devono essere preferibilmente consigliati dal medico o dal farmacista, che sono in grado di verificare le condizioni generali del soggetto, analizzare le eventuali terapie o integrazioni già in corso per valutare le possibili interazioni e identificare la più efficace posologia.

EFFICACIA

Come molte sostanze di derivazione botanica, la curcuma ha una scarsa solubilità in acqua ed è difficilmente assorbibile da parte dell'intestino, con conseguente limitazione della sua biodisponibilità.

Per ovviare a tale problema sono state individuate soluzioni che riguardano innanzi tutto la formulazione dell'integratore contenente curcumina.

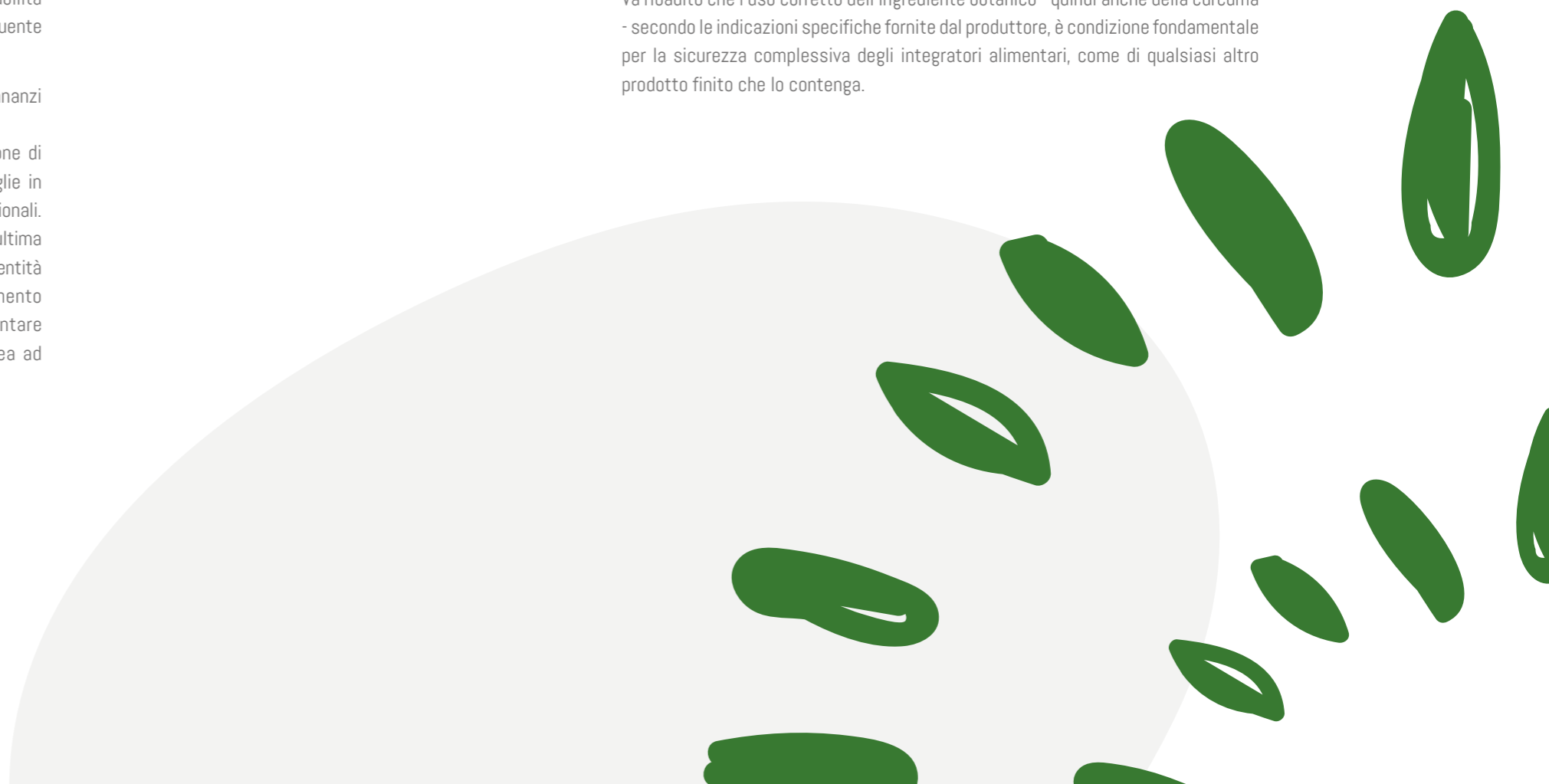
In questo ambito, una delle soluzioni formulative più diffuse è l'associazione di curcumina con piperina. La piperina è una sostanza solida che non si scioglie in acqua ed è in grado di aumentare la biodisponibilità di alcune sostanze nutrizionali. La piperina in combinazione con la curcumina migliora quindi l'attività di quest'ultima nell'organismo, potenziando la quantità di sostanza disciolta nel plasma e l'entità dell'assorbimento. Va tuttavia evidenziato che la piperina aumenta l'assorbimento di curcumina ma con un meccanismo non selettivo: essa quindi può aumentare l'assorbimento di altre sostanze, di origine naturale o sintetica, estranea ad un organismo⁸.

Una delle soluzioni più innovative nella formulazione di curcumina a vantaggio del suo bioassorbimento è quella della curcuma fitosoma¹¹.

Il fitosoma è una formulazione sviluppata dall'azienda Indena per migliorare la biodisponibilità e il profilo farmacocinetico di composti attivi di origine naturale utilizzando ingredienti di grado alimentare al 100% (lecitina). Le lecitine sono tensioattivi naturali che, insieme ai sali biliari, partecipano al processo fisiologico di assorbimento dei composti lipofili e costituiscono il doppio strato lipidico delle membrane cellulari, rendendo facilmente assorbibili, ad esempio dall'intestino, anche composti poco solubili in acqua.

L'efficacia della curcuma fitosoma è dimostrata da 35 studi scientifici nell'uomo, di cui almeno un terzo condotti con lo schema randomizzato e controllato, relativi in particolare alle aree della salute cardiovascolare, di quella intestinale e di quella oculare, della nutrizione negli sportivi, delle osteoartriti, del diabete e degli effetti collaterali della terapia anti-tumorale. In questi studi che hanno coinvolto oltre 2000 soggetti non sono mai state segnalate reazioni avverse a carico del fegato. Anzi, sono stati osservati dei dati positivi di protezione epatica ed è in corso uno studio doppio cieco, randomizzato, placebo-controllato, in cui non sono state ad oggi segnalate reazioni avverse di questo tipo.

Va ribadito che l'uso corretto dell'ingrediente botanico - quindi anche della curcuma - secondo le indicazioni specifiche fornite dal produttore, è condizione fondamentale per la sicurezza complessiva degli integratori alimentari, come di qualsiasi altro prodotto finito che lo contenga.



CONCLUSIONI



Gli integratori di derivazione botanica sono un aiuto prezioso per il mantenimento del benessere fisiologico delle persone, e tale evidenza è confermata dai numerosi studi pubblicati che dimostrano le interessanti proprietà bio-mediche degli estratti da piante.

La "qualità" è requisito fondamentale per il loro uso sicuro. In questo Consensus Paper si è cercato di chiarire cosa significhi "qualità", che parte dalla materia prima dell'ingrediente botanico e dai controlli industriali applicati per garantire al prodotto un costante profilo fitochimico e titolazione. Inoltre, per lo specifico ingrediente vegetale, studi preclinici e clinici dedicati devono definire le proprietà biologiche e le condizioni d'uso.

È opportuno che le informazioni sulla qualità degli estratti di origine botanica siano rese disponibili a chi prescrive, consiglia e utilizza gli integratori che li contengono, e che l'assunzione di tali integratori avvenga preferibilmente a seguito delle indicazioni di medici o farmacisti, evitando il "fai da te".

La curcuma è una pianta tra le più studiate a livello internazionale. L'uso corretto di estratti o preparati a base di questo ingrediente botanico è basato sulle indicazioni specifiche che emergono dagli sviluppi preclinici e clinici dei singoli prodotti nonché sulle indicazioni del Ministero della Salute.

REFERENZE CON BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. <https://www.federsalus.it/wp-content/uploads/2019/06/Rapporto-Censis-definitivo-1.pdf>; <http://www.censis.it/welfare-e-salute/salute-gli-integratori-alimentari-utilizzati-da-32-milioni-di-italiani>
2. La nutraceutica è la disciplina che studia gli estratti di piante, animali, minerali e microrganismi, impiegati come nutrienti isolati, supplementi o diete specifiche <http://www.sinut.it/>
3. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_?jsp?lingua=italiano&id=1424&area=Alimenti%20particolari%20e%20integratori&menu=integratori
4. "Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari" Rev- Novembre 2018
5. Giovanna Petrangolini in Curious about curcumin, Vitafoods Insights Special Report, December 2018
6. Attilio Giacosa, intervento al convegno Assoerbe, InVitality 2019, Milano 21/11/2019
7. <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/14.html>
8. Arrigo FG. Cicero, Integratori di curcuma: cosa c'è da sapere, contributo su sito Federsalus del 31/7/2019, <https://www.federsalus.it/integratori-di-curcuma-cosa-sapere/>
9. Antonella D'Alonzo, Curcuma: storia d'uso, efficacia e sicurezza, intervento al convegno Assoerbe, InVitality 2019, Milano 21/11/2019
10. Khan H, Ullah H, Nabavi SM, Mechanistic insights of hepatoprotective effects of curcumin: Therapeutic updates and future prospects, *Food Chem Toxicol.* 2019 Feb;124:182-191. doi: 10.1016/j.fct.2018.12.002. Epub 2018 Dec 5.
11. Parris M. Kidd, PhD, Unlocking the Power of Curcumins with Meriva®. Clinically Proven Benefits of Curcumin Phytosome®, 2015

Jalali M, Mahmoodi M, Mosallanezhad Z, Jalali R, Imanieh MH, Moosavian SP. The effects of curcumin supplementation on liver function, metabolic profile and body composition in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2020 Jan;48:102283. doi: 10.1016/j.ctim.2019.102283. Epub 2019 Dec 17. Review. PubMed PMID: 31987259.

Baziar N, Parohan M. The effects of curcumin supplementation on body mass index, body weight, and waist circumference in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res.* 2019 Dec 4. doi: 10.1002/ptr.6542. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31799714.

Clark CCT, Ghaedi E, Arab A, Pourmasoumi M, Hadi A. The effect of curcumin supplementation on circulating adiponectin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Sep - Oct;13(5):2819-2825. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.045. Epub 2019 Jul 30. Review. PubMed PMID: 31425942.

Fusar-Poli L, Voza L, Gabbiadini A, Vanella A, Concas I, Tinacci S, Petralia A, Signorelli MS, Aguglia E. Curcumin for depression: a meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019 Aug 19:1-11. doi:10.1080/10408398.2019.1653260. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31423805.

Hallajzadeh J, Milajerdi A, Kolahdooz F, Amirani E, Mirzaei H, Asemi Z. The effects of curcumin supplementation on endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res.* 2019 Nov;33(11):2989-2995. doi: 10.1002/ptr.6477. Epub 2019 Aug 18. PubMed PMID:31423626.

Jafarirad S, Mansoori A, Adineh A, Panahi Y, Hadi A, Goodarzi R. Does Turmeric/curcumin Supplementation Change Anthropometric Indices in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease? A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Nutr Res.* 2019 Jul 11;8(3):196-208. doi: 10.7762/cnr.2019.8.3.196. eCollection 2019 Jul. PubMed PMID: 31384598; PubMedCentral PMCID: PMC6675961.

Akbari M, Lankarani KB, Tabrizi R, Ghayour-Mobarhan M, Peymani P, Ferns G, Ghaderi A, Asemi Z. The Effects of Curcumin on Weight Loss Among Patients With Metabolic Syndrome and Related Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2019 Jun 12;10:649. doi: 10.3389/fphar.2019.00649. eCollection 2019. PubMed PMID: 31249528; PubMed Central PMCID: PMC6582779.

White CM, Pasupuleti V, Roman YM, Li Y, Hernandez AV. Oral turmeric/curcumin effects on inflammatory markers in chronic inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019 Aug;146:104280. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104280. Epub 2019 May 20. Review. PubMed PMID: 31121255.

Poolsup N, Suksomboon N, Kurnianta PDM, Deawjaroen K. Effects of curcumin on glycemic control and lipid profile in prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Apr 23;14(4):e0215840. doi: 10.1371/journal.pone.0215840. eCollection 2019. PubMed PMID: 31013312; PubMed Central PMCID: PMC6478379.

Qin S, Huang L, Gong J, Shen S, Huang J, Ren H, Hu H. Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J.* 2017 Oct 11;16(1):68. doi: 10.1186/s12937-017-0293-y. Review. PubMed PMID: 29020971; PubMed Central PMCID: PMC5637251.

Onakpoya IJ, Spencer EA, Perera R, Heneghan CJ. Effectiveness of curcuminoids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Rheum Dis.* 2017 Apr;20(4):420-433. doi: 10.1111/1756-185X.13069. Epub 2017 May 4. Review. PubMed PMID: 28470851.

Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food.* 2016 Aug;19(8):717-29. doi: 10.1089/jmf.2016.3705. Review. PubMed PMID: 27533649; PubMed Central PMCID: PMC5003001.

