

# Integratori nello sport e nelle normali attività: le evidenze e la sorveglianza

Luigi Bellante, Piero Chiappini, Paolo Onorati





Collana Materiali e documenti 24



# Integratori nello sport e nelle normali attività: le evidenze e la sorveglianza

*Luigi Bellante, Piero Chiappini, Paolo Onorati*



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ EDITRICE

2017

Copyright © 2017

**Sapienza Università Editrice**

Piazzale Aldo Moro 5 – 00185 Roma

[www.editricesapienza.it](http://www.editricesapienza.it)

[editrice.sapienza@uniroma1.it](mailto:editrice.sapienza@uniroma1.it)

Iscrizione Registro Operatori Comunicazione n. 11420

ISBN 978-88-9377-046-0

Pubblicato a novembre 2017



Quest'opera è distribuita  
con licenza Creative Commons 3.0  
diffusa in modalità *open access*.

In copertina: *Mortaio con pestello* (1676), collezione privata.

*Ringraziamenti  
al Prof. Angelo Rodio,  
Università di Cassino*





# Indice

Abstract	ix
Key words	ix
Introduzione	1
Normativa	5
I vari tipi di integratori alimentari nella pratica sportiva	9
Il sistema nazionale di sorveglianza per prodotti non dichiarati farmaci	37
Raccomandazioni	49
Conclusioni	51
Riferimenti bibliografici	53



# Abstract

La crescente espansione del mercato mondiale e dell'utilizzo, per svariate esigenze, degli *integratori alimentari*, impone una riflessione su quale sia il loro effettivo ruolo e la loro reale funzione quale apporto alla dieta quotidiana, a fini sportivi, per l'agonismo o la pratica amatoriale, o per fare fronte a una qualunque carenza dietetica che si possa instaurare o che si sia già consolidata.

Si è quindi cercato di dare uno sguardo generale su quelli che sono i principali punti riguardanti gli *integratori alimentari*, ovvero: il loro status normativo e la loro suddivisione in classi a seconda delle varie esigenze nutrizionali, corredando tali informazioni con le evidenze a favore o contro il loro utilizzo.

In ultimo, è stato descritto qual è e come funziona un sistema nazionale di vigilanza dedicato a questo tipo di prodotti.

In conclusione, si può affermare come in più di un caso ci sono evidenze non forti per l'utilizzo degli integratori alimentari; devono quindi essere prodotti gli opportuni approfondimenti, non solo dal punto di vista dell'efficacia di tali sostanze, ma anche per quanto riguarda il profilo di sicurezza.

KEY WORDS: *alimentazione, integratori, ergogenico, allenamento, vigilanza*



# Introduzione

## Il Mercato degli integratori alimentari

In Italia, il 2016 chiude con un giro d'affari di poco superiore ai tre miliardi di euro con una crescita del 6% rispetto all'anno precedente.

Confortanti, dunque, i dati che arrivano dal Centro studi QuintilesImS per Integratori Italia di Aiipa (Associazione italiana industrie produttrici di alimenti) e da Avedisco, Associazione vendite dirette servizio consumatori.

Lo studio<sup>1</sup> rivela che la vendita di tali prodotti in farmacia rappresenta oltre l'80% del valore dell'intero comparto, anche se il grosso delle vendite arriva dai corner di super e ipermercati, con un +13,4% (da 93 a 106 milioni di euro circa).

Le categorie d'integratori più richieste sono prodotti per tosse e raffreddore, seguiti da integratori utili nella modulazione dell'umore, per i disturbi del sonno e la salute dell'apparato circolatorio.

Bene anche la vendita diretta: il segmento mostra un andamento molto positivo come informa Avedisco.

Il volume delle aziende associate dal 2015 al 2016 è cresciuto del 25%, parallelamente al numero degli incaricati coinvolti nella vendita diretta, che ha visto un incremento di quasi il 17%, facendo registrare un fatturato pari a 378,8 milioni di euro.

In particolare, la vendita diretta è contraddistinta da una maggiore presenza di donne (60% vs 40%), di circa 40 anni, molto attente agli stili di vita.

Nelle aziende rappresentate da Avedisco, le categorie di prodotto a maggior crescita sono i multivitaminici, i prodotti per il controllo del peso e quelli per mantenere uno stile di vita attivo.

Secondo l'elaborazione del Centro studi e statistiche di Avedisco, la stima del valore del mercato Italia nel canale distributivo della vendita diretta è di circa 454,5 milioni di euro (anno 2016).

Che gli integratori alimentari rappresentino ormai una quota importante di prodotti regolarmente assunti dai consumatori si evince anche dai dati presentati in un recente convegno (2017): infatti, da un'indagine GfK - Eurisko per FederSalus<sup>1a</sup> condotta su un campione di 6.347 persone rappresentative della popolazione italiana over 18, emerge una stima di 32 milioni di persone che in Italia utilizzano un integratore alimentare in un anno.

Nella percezione del consumatore, inoltre, l'integratore è adatto a tutte le fasce di popolazione – adulti, anziani, bambini, donne e uomini –. I circa due terzi del campione studiato avevano l'idea che gli integratori siano comunque prodotti sicuri ed efficaci.

Per quanto riguarda i volumi di utilizzazione nella popolazione italiana sono rappresentati nell'ordine da: vitamine, sali minerali, tonici/energizzanti, fermenti lattici, prodotti per le difese immunitarie, ma anche prodotti più specifici per la prevenzione cardiovascolare, ossa e articolazioni, per l'ansia e i disturbi del sonno, per la memoria, il controllo del peso, la menopausa e la prostata, i disturbi intestinali e altri integratori per la prevenzione e la gestione di piccoli disturbi.

## **La difficile convivenza tra farmaci ed integratori**

Gli integratori dovrebbero venire usati a scopo *preventivo* o *salutistico*.

A scopo preventivo, se una valutazione clinica riscontra un'obiettivo carenza nutrizionale [ancora non sintomatica], a scopo salutistico: nei soggetti sani, in assenza di un quadro carenziale, per mantenere uno stato ottimale di salute, nel caso degli sportivi per cercare di mantenere le proprie prestazioni atletiche.

I farmaci dovrebbero essere utilizzati nel quadro di uno strumento di cura rivolto a persone affette da determinate patologie.

## **La “spinta psicologica” ad utilizzare integratori alimentari**

Per alcune discipline sportive nelle quali sviluppare massa muscolare è uno dei requisiti importanti, avviene che, dopo l'acquisizione, da parte del neofita, delle corrette modalità di allenamento sportivo, si passa per l'atleta più avanzato a curare una alimentazione che gli

consenta un certo tipo di risultati agonistici, in ultimo ci si avvicina al "mondo" della integrazione alimentare.

Lo sportivo, anche a livello amatoriale, assume spesso integratori nutrizionali di vario tipo nella convinzione di migliorare le proprie performance sportive o mantenersi più in forma.

Nel grande numero di prodotti che rappresentano il mercato dell'integratore alimentare, una quota significativa è occupata dagli integratori sportivi, principalmente "energetici", a base di aminoacidi, vitamine e sali minerali. Questi prodotti sono di libera vendita nelle farmacie, erboristerie, negozi sportivi e su internet, e sono soggetti, purtroppo, alle volte, a una pubblicità ingannevole che collega direttamente il loro impiego alla possibilità di ottenere massimi risultati nello sport, senza menzionare gli eventuali danni alla salute.

Nella attività agonistica gli integratori possono essere prescritti dai medici dello sport o dai nutrizionisti come supplementi a una corretta alimentazione per raggiungere uno stato nutrizionale adeguato.

Gli sportivi che praticano saltuariamente attività motoria con finalità ludiche, per la durata e la frequenza della loro pratica atletica, non hanno necessità di utilizzare integratori, salvo che si configuri un qualche stato carenziale, da valutare, comunque, a livello clinico.

Di solito, un'alimentazione equilibrata, come calorie e suddivisione in classi di nutrienti, riesce a dare tutto il supporto nutrizionale richiesto.

## **Integrazione con vitamine e minerali**

È vero che con l'attività sportiva potrebbe essere utile un supplemento vitaminico-minerale, il problema risiede nel dosare ottimamente quello che s'introduce nell'organismo: se la quota introdotta sarà eccedente rispetto a quanto in quel momento richiede l'organismo, tale quota sarà eliminata, oppure potrebbe essere ritenuta nei tessuti con possibili effetti negativi quali vomito, diarrea, cefalea e perdita di peso.

Si osserva maggiore complessità quando si prendono in esame le singole vitamine: si pensi ai superdosaggi da vitamina A, quando si introduce una quantità superiore a quella massima che il fegato può stoccare.

D'altra parte, è importante evitare carenze delle vitamine del gruppo B, in particolare la B1 e la B12, che sono indispensabili per la trasformazione di proteine, grassi e carboidrati in energia.

Molto importanti sono anche le vitamine A, C e E, e i minerali, come lo zinco e il selenio, che svolgono una potente azione antiossidante contro i radicali liberi.

I radicali liberi sono naturalmente prodotti dall'organismo durante le attività che generano energia e la loro produzione aumenta in funzione dell'intensità dell'esercizio fisico<sup>1b</sup>.

Uno sportivo, generando più energia di un sedentario, ha più bisogno di essere protetto dai pericoli dell'ossidazione ma è anche vero che l'esercizio stesso induce adattamenti morfo-funzionali che ne potenziano i sistemi antiossidanti<sup>1c</sup>.



# Normativa

*Prima di trattare alcune classi di supplementi alimentari utilizzati nella pratica sportiva, conviene esaminare una panoramica legislativa relativamente a questo tipo di prodotti.*

In Italia, la normativa vigente [Decreto Legislativo n° 169 del 21 Maggio 2004<sup>2</sup> – Attuazione della Direttiva 2002/46/CE<sup>3</sup> (GU n.164 del 15-7-2004) – Entrata in vigore del Decreto: 30-7-2004], all'articolo 2 dichiara che: "ai fini del presente Decreto si intendono per «integratori alimentari» i 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.

I termini: «complemento alimentare» o: «supplemento alimentare» sono da intendersi come sinonimi di: «integratore alimentare»".

**Etichettatura di un integratore alimentare:** Storicamente, la legislazione italiana, tramite il Decreto legislativo 109 del 1992<sup>4</sup>, applicava le Direttive 1989/395<sup>5</sup>-396<sup>6</sup>/CEE; al Decreto 109, a sua volta, sono state apportate successive modifiche con relative Circolari dell'allora Ministero della Sanità.

Le modifiche sono poi confluite nel D.Lgs. 169/2004, le norme riguardanti l'etichettatura degli integratori sono definite nell'articolo 6, che recita: "L'etichetta deve arrecare la nomenclatura "integratore alimentare" o suoi sinonimi, elencati nell'art.2.

In etichetta non devono essere attribuite al prodotto proprietà terapeutiche e/o curative, non deve essercene neppure riferimento.

È assolutamente vietato affermare che una dieta equilibrata e variata non è in grado di garantire in quantità sufficienti le sostanze nutrizionali.

L'etichetta deve obbligatoriamente riportare: il nome delle varie sostanze che compongono l'integratore; la dose giornaliera raccomandata;

avvertenze riguardanti un uso non eccessivo; indicazioni riferite al prodotto non come un sostitutivo della dieta; tenere fuori dalla portata dei bambini; effetti fisiologici e nutritivi attribuiti all'integratore.

Devono essere indicate quali-quantitativamente (quantità riferite alla dose giornaliera raccomandata) le sostanze, nutritive o con effetto nutritivo, contenute; le unità di misura sono delineate nell'allegato I".

**Immissione in commercio di un integratore alimentare:** L'art. 10 del D.Lgs. n. 169 del 2004 regola l'immissione in commercio di un integratore alimentare.

La norma indica che prima della commercializzazione l'impresa produttrice deve informare, mediante notifica, il Ministero della Sanità, indicando il modello del prodotto e la relativa etichettatura.

Per prodotti provenienti da paesi terzi la commercializzazione è consentita 90 giorni dopo il ricevimento della notifica da parte del Ministero e in assenza di obiezioni di quest'ultimo.

Il Ministero della Sanità, se lo ritiene opportuno, può richiedere ulteriori informazioni o dati necessari per una adeguata valutazione.

Il Ministero della Sanità, può prescrivere modifiche e avvertenze da riportare in etichetta.

Qualora il Ministero ritenga che i prodotti in discussione rappresentino un pericolo per la salute pubblica ne vieta la messa in commercio.

Il Ministero deve poi riferire le decisioni prese con le relative motivazioni alla Commissione Europea.

Gli integratori approvati vengono inseriti in un registro, che il Ministero della salute pubblica ed aggiorna periodicamente.

**Integratori alimentari con ingredienti erboristici:** Una Commissione consultiva per i prodotti destinati a un'alimentazione particolare ha approvato nel 2005 una documentazione relativa agli integratori alimentari con ingredienti erboristici.

Per la commercializzazione si seguono le norme delineate nell'art.10 del D.Lgs. 169 del 2004, inviando una notifica al Ministero della Sanità con i dati relativi all'integratore.

Secondo la Direttiva della CE 86-2002<sup>7</sup> il produttore è tenuto ad utilizzare ingredienti "erboristici" di cui si abbia prova di un uso "significativo", supportata eventualmente da elementi bibliografici riferiti alla sostanza vegetale e/o preparato vegetale contenuto.

Qualora tale ingrediente non sia di uso tradizionale, deve essere annoverato come “novel food” e comunque dev’esserne riconosciuta la qualità, anche in termini di purezza dell’ingrediente, e la sicurezza d’uso.

La documentazione informativa per il Ministero della Sanità prevede: una definizione dettagliata degli ingredienti erboristici, una documentazione sul prodotto finito e i criteri di purezza.

**Produzione e confezionamento di un integratore alimentare:** Le Direttive riguardanti la produzione e il confezionamento di un integratore alimentare sono riportate nell’art.9 del D.Lgs. 169 del 2004.

La produzione e il confezionamento degli integratori alimentari devono essere effettuata in stabilimenti autorizzati e ritenuti idonei dal Ministero della Sanità.

Il D.Lgs. fornisce: precisazioni sulle tipologie produttive autorizzate, specificando gli stabilimenti risultati idonei, i requisiti tecnici e i criteri generali necessari per l’abilitazione alla produzione e al confezionamento. Sono in vigore, inoltre, procedure semplificate per ottenere il rilascio d’idoneità definitiva per le Aziende in possesso di certificazioni provvisorie.

**Pubblicità di un integratore alimentare:** Le norme a riguardo sono specificate nell’art.7 del Dlvo 169 del 2004.

La propaganda pubblicitaria di integratori consigliati per la riduzione del peso, non può fare alcun riferimento ai tempi o alla quantità di perdita di peso conseguenti al loro impiego; piuttosto deve richiamare la necessità di seguire una dieta ipocalorica e attività sportiva adeguata, evitando la sedentarietà.

Il messaggio pubblicitario deve esplicitare un’accurata lettura delle avvertenze, se queste sono previste.

La pubblicità dei prodotti contenenti ingredienti naturali non deve escludere che possano esservi effetti collaterali indesiderati.

In etichetta o nel messaggio promozionale non bisogna far riferimento alle procedure di notifica al Ministero competente.

*Di seguito saranno esposte varie classi di integratori alimentari utilizzati nell’attività sportiva, anche con l’indicazione di alcune sostanze rappresentative.*



# I vari tipi di integratori alimentari nella pratica sportiva

## La supplementazione amminoacidica

L'integrazione a base di amminoacidi è fatta pensando di poter così stimolare la produzione naturale di ormoni ad azione anabolizzante come il testosterone, l'ormone della crescita, l'insulina o il fattore di crescita ad azione simil-insulinica (IGF-I) per facilitare la crescita muscolare, aumentare la forza e diminuire la massa grassa<sup>8</sup>.

L'utilizzo di questo tipo di prodotti è ricondotto a quanto già impiegato nella clinica per quei pazienti che hanno problemi legati alla regolazione degli ormoni ad azione anabolizzante.

Si deve però già a questo punto aggiungere che ricerche condotte su soggetti in buono stato di salute non danno evidenze di un effetto ergogenico [fattore esterno in grado di determinare un miglioramento delle performance fisiche].

Gli aiuti ergogenici possono influenzare direttamente la capacità fisiologica del corpo umano migliorando le performance, rimuovendo impedimenti fisiologici che impattano sulla prestazione e/o aumentando la velocità di recupero dopo l'allenamento o la competizione a seguito d'integrazione a base di amminoacidi per os sulla secrezione ormonale, risposta all'allenamento, prestazioni atletiche.

È provato, statisticamente, che l'integrazione con arginina, lisina, tirosina, ornitina e altri amminoacidi, assunti sia singolarmente sia in miscele, non produce alcuna modificazione dei livelli di GH<sup>9,10,11</sup>, della secrezione insulinica<sup>12,13</sup>, di diverse misure della potenza anaerobica<sup>14</sup>, e del VO<sub>2</sub> max<sup>15</sup>. Inoltre l'integrazione con tutti i 20 amminoacidi della prestazione o modifiche della risposta, a riposo o dopo esercizio, del testosterone, del cortisolo e del GH<sup>16</sup>.

Quanto esposto rinforza la teoria che l'assunzione di amminoacidi contenuti nei prodotti commerciali sembra non produrre miglioramenti a livello ormonale, nella composizione corporea, nella massa muscolare e nella prestazione atletica.

È inoltre da ricordare che un sovradosaggio di questi prodotti aumenta il rischio di possibili effetti nocivi oltre a uno sbilancio del pattern amminoacidico (senza effetti migliorativi ma se in eccesso con complicanze sintomatiche per la salute dell'individuo)<sup>17</sup>.

Fisiologicamente, sarebbe da preferire una modifica alimentare che favorisse l'ingresso degli amminoacidi all'interno della massa muscolare, consentendo un'ampia disponibilità energetica e un aumento degli ormoni anabolici.

Queste attività cellulari potrebbero portare a un incremento anabolico associato potenzialmente a un decremento catabolico con un bilancio proteico di segno positivo.

## **La supplementazione con amminoacidi ramificati**

### **L-leucina, l-isoleucina, l-valina**

Sancito il forte legame che rapporta gli amminoacidi ramificati allo sport, giova compiere uno specifico approfondimento nel settore.

#### ***Il rapporto amminoacidi-proteine***

In particolar modo, rispetto ai sedentari, gli atleti avrebbero bisogno di amminoacidi a catena ramificata, perché i tre amminoacidi (l-leucina, l-isoleucina e l-valina) sono molto importanti per i processi relativi alla sintesi proteica muscolare.

È lecito ricordare che gli amminoacidi ramificati potrebbero essere inutili se l'attività fisica non è continua e prolungata: in questi casi, gli amminoacidi possono essere assunti senza bisogno d'integratori, attraverso una corretta dieta<sup>18</sup>.

#### ***Corretto utilizzo degli amminoacidi ramificati***

L'assunzione di AR (amminoacidi ramificati) non è utile se non vi è necessità di tale fabbisogno aggiuntivo, non è utile per migliorare la prestazione sportiva.

Oltre a non essere utili, in alcune situazioni possono essere anche dannosi:

Alte dosi di AR possono, infatti, incrementare in misura significativa l'azotemia, con conseguente sovraccarico renale.

In ulteriore aggiunta, è molto problematica una correlazione tra l'uso di AR e lo sviluppo muscolare per alcuni tipi di esercizio sportivo quale è il body building.

Solo in alcune determinate condizioni, soprattutto quando la pratica sportiva è molto energica, può invece essere realmente utile assumere AR come razione pre-allenamento, finalizzata a ridurre il catabolismo che è associato all'allenamento intenso, e ridurre la sensazione di fatica (è noto, infatti, che gli AR sono efficaci in tal senso)<sup>18a</sup>.

Gli AR possono inoltre essere utili come razione post-allenamento, efficace per sostenere la ripresa delle funzioni e della struttura del muscolo, e ottimizzare la fase di recupero<sup>19</sup>.

Traendo alcune conclusioni, possiamo dire che:

- La maggior parte delle persone non ha bisogno di amminoacidi ramificati perché il loro fabbisogno è soddisfatto da una dieta sana ed equilibrata;
- Gli amminoacidi ramificati, anche quando se ne ha effettivo bisogno, dovrebbero essere assunti in dosi comunque non elevate per non alterare i valori di azotemia;
- Gli amminoacidi ramificati possono essere utili nel pre e nel post allenamento, ma non determinano un miglioramento della prestazione atletica e neppure un aumento della massa muscolare<sup>20</sup>.

## La supplementazione glicidica e misto glicidica

Ricerche svolte su un'integrazione glicidica o glicidica/proteica al termine di un allenamento di resistenza sembrerebbero indicare un potenziale effetto ergogenico<sup>21</sup>.

In tali ricerche, rispetto al placebo, tutte le integrazioni portavano a miglioramenti [misurati durante la fase di recupero muscolare] per quanto riguarda la secrezione ormonale (GH e insulina), l'aumento di sintesi proteica, l'aumento di massa muscolare.

Studi che miravano a investigare l'assunzione del solo glucosio al termine dell'attività fisica sembrano confermare quanto prima esposto<sup>22</sup>.

Infatti, al termine di un allenamento di resistenza, in doppio cieco è stato assunto placebo da un gruppo di atleti e un supplemento di glucosio da un altro gruppo. I biomarcatori investigati indicavano nel gruppo supplementato una presenza di bilancio proteico positivo.

## La supplementazione lipidica

La quota di lipidi assunta con la dieta, sembra in diretta correlazione con una risposta neuroendocrina secretiva la quale influenzerebbe la biosintesi di componenti cellulari e le risposte all'allenamento.

Un interessante studio<sup>23</sup>, ha dimostrato la secrezione di testosterone al termine di un allenamento, nei primi 5 minuti dopo la fine delle attività.

Tale studio ha anche correlato l'alimentazione degli atleti con il livello basale di testosterone.

Altre ricerche hanno concluso che se nella dieta la quota lipidica si attesta circa al 20% ne risulta una produzione endogena di testosterone più bassa di quella che si ottiene con una quota lipidica più elevata (circa il 40%)<sup>24, 25, 26, 27</sup>.

## La supplementazione con trigliceridi a catena medio/lunga e gli effetti sulle attività aerobiche prolungate

Nel corso del tempo ci si è posti la domanda se una supplementazione di trigliceridi alla dieta potesse portare benefici energetici all'attività sportiva.

Sono stati presi in analisi i trigliceridi a lunga catena.

Tali sostanze hanno però tempi lenti di digestione, assorbimento e assimilazione, sono quindi inutilizzabili per l'esercizio atletico<sup>28,29</sup>.

In ricerche successive sono stati presi in considerazione i trigliceridi a media catena.

Tali sostanze, per la loro rapidità di assimilazione e per la liberazione di acidi grassi liberi, potrebbero risparmiare le riserve energetiche di glicogeno favorendo uno sforzo di tipo aerobico che aumenta d'intensità<sup>30, 31</sup>.

Per alcuni Autori le prove condotte valutando il profilo metabolico energetico di una supplementazione con MCT [trigliceridi a media catena], non hanno portato a miglioramenti di sorta rispetto ad altri gruppi di atleti supplementati con polimero di glucosio o con placebo per sforzi atletici condotti al 60-70% della capacità aerobica<sup>32, 33</sup>.

È anche da far notare che i MCT contribuiscono alla fine solo per il 3-7% del *costo energetico di uno sforzo*<sup>34</sup>.

Nell'attività fisica di bassa intensità (25-30% di VO<sub>2</sub> max) i trigliceridi intramuscolari ed il glicogeno non contribuiscono in maniera determinante alla produzione energetica.



Nell'attività fisica di media o moderata intensità (50-60% di VO<sub>2</sub> max) si riduce il ruolo degli acidi grassi plasmatici e aumenta l'energia derivante dall'ossidazione dei trigliceridi muscolari fino a pareggiare il conto tra queste due fonti.

L'attività fisica di elevata intensità (75-90% del VO<sub>2</sub> max) non può essere protratta per oltre 30-60 minuti anche nei soggetti allenati.

Durante questo tipo di attività il 30% della richiesta energetica è coperta dal glucosio plasmatico, mentre il rimanente 70% è coperto per la maggior parte da glicogeno muscolare (1 ora di attività porta alla deplezione del 55% delle scorte, 2 ore azzerano sia il glicogeno muscolare che quello epatico)<sup>34</sup>.

Un ulteriore studio ha valutato gli effetti di un dosaggio elevato di MCT sulla prestazione atletica<sup>35</sup>.

Gli atleti che sostituivano in toto i carboidrati con i MCT presentavano un deterioramento delle prestazioni, come anche confermato da altri Autori<sup>36</sup>.

Quelli che, invece, combinavano i MCT con i carboidrati avevano in miglioramento significativo delle prestazioni.

Tal effetto si verificava unitamente a una ridotta ossidazione dei glicidi, un carico chetonico e di acidi grassi liberi maggiori del normale e livelli di glucosio ematico e lattato più bassi.

Tali riscontri si verificavano soprattutto sul parametro della velocità.

La resistenza muscolare ne era meno interessata, probabilmente perché i MCT contribuiscono in maniera modesta alla spesa energetica per un'attività muscolare prolungata<sup>37</sup>.

Come possibili effetti negativi, i MCT non stimolano la produzione di bile da parte della colecisti, quindi a seguito dell'assunzione in maniera eccessiva di queste sostanze possono verificarsi crampi e diarrea<sup>37a</sup>.

## **La supplementazione con prodotti derivati dai trigliceridi**

### **Glicerolo**

Il razionale di una supplementazione con glicerolo risiede nel fatto che tale sostanza potrebbe prevenire negli atleti l'evento dello stress da calore: infatti, è aumentata la sudorazione, con una frequenza cardiaca più bassa e una minore temperatura corporea durante l'attività fisica, con un possibile incremento della prestazione atletica<sup>38</sup>.

Tuttavia, vi sono forti dubbi che con l'integrazione di glicerolo vi sia un reale beneficio per la termoregolazione durante l'attività sportiva, rispetto alla sola integrazione con acqua<sup>39, 40, 41</sup>.

In Europa il glicerolo è utilizzato negli sport di resistenza per apportare velocemente acqua con simultanea richiesta di energia; fisiologicamente, il metabolismo del glicerolo apporta un'energia maggiore del glucosio, non stimolando però la produzione d'insulina; nel body building si utilizza al fine di una volumizzazione muscolare.

Gli effetti collaterali dovuti all'assunzione di glicerolo comprendono: angoscia, nausea, vertigini, ritenzione idrica, cefalea da luce<sup>41</sup>.

## La supplementazione salina

Gli integratori salini (anche bevande idrosaline o integratori idrosalini) sono prodotti disponibili in vari gusti e composizioni largamente utilizzate dagli sportivi più o meno praticanti.

Essenzialmente esistono tre tipologie di bevande idrosaline: integratori salini ipertonici, integratori salini isotonici e integratori salini ipotonici.

La distinzione fra le tre categorie dipende essenzialmente dal meccanismo in gioco ovvero dalla pressione osmotica che mettono in atto.

Gli ipertonici sono bevande caratterizzate da una concentrazione di glicidi e sali minerali che determina una pressione osmotica maggiore a quella del plasma; gli isotonici determinano una pressione osmotica pari a quella del plasma, mentre quelli ipotonici ne determinano un'inferiore.

I primi richiedono tempi piuttosto lunghi di assimilazione a livello dell'intestino, i secondi richiedono tempi medi e gli ultimi richiedono tempi abbastanza brevi.

Va detto che diverse bevande commercializzate come integratori salini prevedono anche l'aggiunta di calcio e vitamine (di norma la vitamina C) e, molto spesso, anche di carboidrati.

Trattandosi d'integratori salini, comunque, gli ingredienti basilari sono ovviamente i sali minerali come quelli di cloro, sodio, potassio e magnesio (la loro presenza di norma è sotto forma di cloruri, citrati e fosfati); in particolar modo gli ultimi tre sali entrano nell'ambito della disidratazione e della reintegrazione salina dello sportivo.

Durante una competizione che si svolge a temperature elevate, l'organismo può perdere qualche litro d'acqua e una quantità di sodio pari a 2 g per litro<sup>42</sup>.

Com'è acquisito ormai da una serie di studi in tema:

Il reintegro salino è essenziale in attività fisiche della durata superiore alle quattro ore.

Considerando anche una sensibilità individuale alla disidratazione, si può comunque affermare che:

Tutti gli integratori salini sono non giustificati per attività fisiche di durata inferiore alle due ore;

È sufficiente reidratarsi con acqua (eventualmente aggiunta di carboidrati) per non correre rischi.

### ***Integratori salini: crampi e iponatriemia***

L'iponatriemia è la condizione per cui la concentrazione di sodio nel sangue diminuisce a causa di un'assunzione eccessiva di acqua.

Tale sindrome, una volta rara, lo è oggi di meno a causa di una reidratazione migliore portata a termine, da parte degli sportivi, rispetto a qualche anno fa.

Per gare sportive superiori alle due ore: si possono aggiungere circa 0,5 g di sale per litro alla bevanda per evitare temporanei abbassamenti della concentrazione del sodio in seguito a un'iperidratazione.

### ***Carboidrati e sali minerali***

La miglior condizione di assorbimento nell'intestino tenue di una soluzione di carboidrati e acqua è quella in cui l'osmolarità è di 270 mmol/l<sup>43, 44, 45, 46</sup>.

Ciò significa che, essendo i carboidrati e i sali in competizione nella soluzione (alzano entrambi l'osmolarità), in teoria troppi sali possono penalizzare l'assorbimento dei carboidrati.

È stato dimostrato che esiste un sofisticato meccanismo di controllo per cui: fino a un'aggiunta di sodio di 60 mmol/l (3, 5 g di sale per litro), l'assorbimento dei carboidrati non è ostacolato dal sale<sup>42</sup>; se la soluzione di carboidrati è al 10% è consigliabile avere una concentrazione di sodio di 20 mmol/l (1, 15 g per litro).

### ***Integratori salini e maratona***

Molti runner che gareggiano nella maratona sono nel dubbio se è necessario effettuare un'integrazione con sali minerali.

Considerando una maratona standard (cioè corsa con temperatura e umidità accettabili) è opportuno aggiungere una quantità di sale che va da 0 a 1 g per litro.

La scelta deve essere fatta anche tenendo conto dell'appetibilità della bevanda e secondo considerazioni personali.

## La supplementazione vitaminica

Uno studio pubblicato sulla rivista *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* prova che il 96% degli adulti è carente di vitamina D, il 48% in vitamina C, il 96% in vitamina E e il 58% in vitamina A<sup>47</sup>.

Le percentuali rimangono comunque negative anche nelle persone che assumono un multivitaminico quotidianamente.

Il 25% delle persone che prende integratori è comunque carente di vitamina D, il 3% di vitamina C, il 5% di vitamina E e di 2% in vitamina A.

Due tra le vitamine che vengono principalmente supplementate sono l'acido folico (o vitamina B9) e la vitamina C.

## Acido folico

L'acido folico potrebbe svolgere una funzione preventiva per alcune forme di tumore, se preso nelle dosi adeguate.

Alcune forme di tumore, infatti, sono derivate anche da una carenza di folati, in una genesi multifattoriale<sup>48, 49</sup>.

L'assunzione di acido folico prima del concepimento riduce fino al 70% il rischio che il feto sviluppi un difetto del tubo neurale.

Tuttavia, spesso, la donna nel primo mese di gestazione non sa di essere in tale stato e purtroppo, nel momento in cui ha il sospetto o la conferma di una gravidanza in corso, molte strutture embrionali, in particolare il tubo neurale, hanno concluso il loro sviluppo.

Pertanto, al fine di un'efficace prevenzione è fondamentale che la donna inizi ad assumere 0,4 mg al giorno di acido folico dal momento in cui sta pianificando la gravidanza.

Secondo la "Raccomandazione ufficiale per la prevenzione dei difetti congeniti" occorre intervenire almeno 1 mese prima del concepimento e per tutto il periodo in cui si sta cercando la gravidanza fino al 3° mese di gestazione.

Per donne a rischio (con precedenti gravidanze con difetti del tubo neurale o aborti ripetuti, affette da diabete, celiachia o altre patologie da malassorbimento o che assumono farmaci antiepilettici o antagonisti dell'acido folico), si raccomanda l'assunzione di un dosaggio più alto, pari a 4-5 mg al giorno<sup>50</sup>.

## Vitamina C

La popolazione che presenta gravi carenze di vitamina C sono più di frequente i fumatori<sup>51</sup>.

La vitamina C, a prescindere dai dimostrati esiti positivi sulla salute, può anche presentare alcuni effetti collaterali:

- Azione diuretica;
- Siccome la maggior parte della vitamina C presente negli integratori deriva dal mais, è importante sapere se si hanno delle intolleranze a quest'alimento;
- La vitamina C aumenta l'assorbimento del ferro e quindi non dovrebbe essere assunta da persone affette da emocromatosi;
- La vitamina C aumenta i livelli di zucchero nelle persone affette da diabete<sup>52</sup> ed è stato provato che nelle donne in età avanzata aumenta il rischio di malattie cardiovascolari se assunta in dosi maggiori di 300 mg<sup>53</sup>.

L'acido ascorbico, peraltro, compete con il glucosio per il trasporto insulinico<sup>54</sup>.

La maggior parte dei multivitaminici contiene vitamina C, sotto forma di acido ascorbico o anche ascorbato di sodio, ascorbato di potassio, ecc. La ricerca non ha rilevato differenza in base alla forma utilizzata.

Un'assunzione eccessiva – tramite integrazione – (superiore a 1 g al giorno) può essere causa di:

- diarrea,
- nausea,
- vomito,
- crampi intestinali,
- bruciore di stomaco,
- mal di testa,
- insonnia,
- calcoli renali.

Servirebbe cautela ad assumere vitamina C, da parte degli ipercolesterolemici in terapia con statine, poiché uno studio sembrerebbe aver dimostrato la riduzione dell'effetto dei farmaci anti colesterolo se assunti con la vitamina<sup>55</sup>.

L'assunzione attraverso la dieta non è invece legata a particolari rischi, salvo eccezioni, e dovrebbe quindi essere la modalità di assunzione privilegiata per tutta la popolazione; eccessi alimentari vengono semplicemente escreti con le urine.

## La supplementazione con oligoelementi

### Boro

Il Boro, sembra influenzare in qualche modo l'attività della vitamina D.

Studi sul boro, in donne in post – menopausa, hanno mostrato che dopo la privazione di questo minerale, se si procedeva a un'adeguata supplementazione, si verificavano un aumento del metabolismo del calcio, del magnesio e dei livelli di testosterone<sup>56</sup>.

Questo ha portato alcuni sportivi che fanno discipline di potenza, a utilizzare questo minerale come anabolizzante, poiché privo delle controindicazioni degli steroidi.

È comunque da notare che non si sono notati effetti sul livello di testosterone, sulla massa magra e massa grassa, in soggetti che assumevano questo minerale versus gruppo con placebo<sup>57</sup>.

### Cromo

Per quanto riguarda il cromo, elemento che sembra esplicitare la sua attività quale cofattore della funzione insulinica, per atleti che seguono una dieta che impoverisce le riserve dell'organismo di questo minerale, sarebbe utile una supplementazione alimentare<sup>58</sup>.

I potenziali benefici di questo elemento (come cromo picolinato) sono stati investigati da studi che hanno verificato, dopo allenamenti di resistenza di qualche settimana, un lieve aumento della massa magra [valutata con plicometria], un lieve decremento della massa grassa, nessun beneficio sulla forza muscolare<sup>59</sup>.

Altri Autori<sup>60</sup>, non hanno evidenziato variazioni significative della forza o della composizione corporea, solo un incremento di peso, in soggetti dopo supplementazione cromica e a seguito di un allenamento di resistenza muscolare della durata di 3 mesi.

Un altro studio verificò che il parametro della forza muscolare aumentava, dopo un allenamento di resistenza di 3 mesi, sia nel gruppo supplementato con cromo, sia in quello di controllo, con modalità similari<sup>61</sup>.

In un altro interessante studio la doppia supplementazione cromica-borica non risultava avere particolari benefici nell'aumentare la massa magra o ridurre la massa grassa durante l'allenamento versus il gruppo di controllo alimentato con placebo a base di maltodestrine<sup>57</sup>.

Anche nei lottatori di scuole superiori un'integrazione per 14 settimane con 200 mg al giorno di cromo picolinato non ha prodotto variazioni positive nella composizione corporea e sulla prestazione fisica superiori a quelle ottenute con il solo allenamento<sup>62</sup>.

In donne sedentarie obese, l'integrazione con questo elemento (400 mg al giorno per 9 settimane) non solo non ridusse il peso, ma anzi, ne provocò l'incremento durante il periodo di trattamento<sup>63</sup>.

Un altro studio ha indicato perdite di grasso corporeo significativamente maggiori (nessun aumento però della massa magra) in soggetti (reclutati da diversi club di fitness e di atletica) trattati con 400 mg di cromo al giorno per 90 giorni rispetto a quanto si verificava nel gruppo di controllo<sup>64</sup>.

La composizione corporea fu valutata tramite pesata idrostatica e tecnica DEXA. Va comunque sottolineato che non furono presentati i dati relativi alla pesata idrostatica e che entrambi i gruppi presentavano, all'analisi DEXA, mediamente, valori di massa grassa del 42%, molto elevati per membri di club di fitness.

## **Potenziali effetti negativi legati a una supplementazione alimentare cromica**

Il cromo può fisiologicamente competere con il ferro nei processi ematopoietici, sebbene in letteratura si trovino effetti negativi sulla transferrina sierica, dopo supplementazione cromica<sup>65</sup>, come anche nessun effetto negativo nei parametri ematochimici e a livello del metabolismo del ferro<sup>66</sup>.

È verificato che un'eccessiva assunzione di cromo diminuisce la biodisponibilità di altri elementi in tracce come lo zinco e il ferro.

Se aggravata, questa situazione può condurre a uno stato di anemia sideropenica, diminuendo le capacità di allenamento alla resistenza e influenzando negativamente su quelle prestazioni che richiedono livelli elevati di metabolismo aerobico.

## **Vanadio**

Questo elemento possiede un'azione insulino – simile<sup>67</sup>, facilita l'utilizzo e il trasporto del glucosio da parte del muscolo scheletrico, stimola la sintesi del glicogeno e favorisce la glicolisi facilitando il trasporto e

l'utilizzo del glucosio nel muscolo scheletrico, stimolando la sintesi del glicogeno e attivando le reazioni glicolitiche.

Gli atleti che praticano culturismo utilizzano il vanadio nella sua forma ossidata di solfato di vanadio, spesso preso in combinazione con altri minerali o come bis-maltolato-oxovanadio<sup>68</sup>.

Coloro che lo utilizzano nell'attività sportiva ritengono che possieda un effetto ipertrofizzante sulla massa muscolare dovuto all'aumento delle riserve di glicogeno e della captazione degli amminoacidi.

È peraltro da ricordare che, non essendoci solide prove scientifiche sull'attività ergogenica di questo elemento e non essendo ancora stabilita una RDA [dose giornaliera raccomandata], considerati anche gli effetti sul metabolismo insulinico, la supplementazione alimentare a fini sportivi deve essere valutata molto attentamente.

Possibili effetti tossici a seguito d'iperdosaggi possono comprendere nausea, mal di stomaco, diarrea, aumento del colesterolo, disfunzioni epatiche, danni renali, ipoglicemia, leucopenia, ritardo dello sviluppo e inappetenza.

Atleti diabetici insulino-dipendenti e immunocompromessi non dovrebbero supplementarsi con Vanadio.

Si evidenziano anche interazioni farmacologiche indesiderate con Warfarin, con aumento della difficoltà di coagulazione; interazioni possono avvenire anche con un ipoglicemizzante come l'Aspirina con alterazioni a carico dell'omeostasi glicemica<sup>69, 70, 71, 72</sup>.

## **La supplementazione con prodotti di origine eterogenea a fini "dimagranti"**

Finora ci si è occupati di descrivere alcuni supplementi alimentari che sono utilizzati dagli sportivi essenzialmente per incrementare uno o più parametri legati alla prestazione atletica.

Vi è anche un'altra serie di supplementi [di composizione eterogenea] utilizzati sia per perdere peso, sia per coadiuvare l'allenamento in discipline nelle quali è importante la definizione muscolare e la perdita del grasso superfluo.

Per solito, comunque, qualunque perdita di peso andrebbe raggiunta con una restrizione calorica, sia pur minima.

La maggior parte dei prodotti indicati come "dimagranti" non ha un'efficacia dimostrata.



Di seguito un elenco, non esaustivo, di questo tipo di prodotti: arancia amara, chitosano, sidia cordifolia (la FDA ne ha bloccata la vendita), efedra (la FDA ne ha bloccata la vendita), estratto di tè verde, gomma di guar, hoodia<sup>73</sup>.

Andando più nel particolare, esistono formulazioni con treonina, lisina, tirosina, istidina e glutammina, il motivo d'uso di questi prodotti dovrebbe risiedere nel fatto che preserverebbero la massa muscolare dai fenomeni catabolici indotti dalla restrizione calorica<sup>74, 75, 76, 77</sup>.

Purtroppo, i fenomeni catabolici a carico del tessuto muscolare contribuiscono a ridurre il metabolismo, rendendo paradossalmente meno efficiente la perdita di peso e facendo fallire i programmi dietetici troppo restrittivi.

Altri prodotti, tra i tanti, che si sono affacciati al consumo in questi ultimi anni sono il pino coreano e i guggulsteroni.

## **Pino coreano**

I semi di Pino Coreano (*Pinus Koraiensis* – albero che cresce in Corea, Giappone, Siberia e in Manciuria) contengono elevate quantità di acido pinolenico, un acido grasso polinsaturo, appartenente alla famiglia degli acidi grassi omega-sei.

Da diversi anni è nota la capacità dell'acido pinolenico di favorire la secrezione di due ormoni intestinali che regolano il senso di sazietà: la colecistochinina (CCK) e il Glucagone peptide 1 (GLP1), pertanto sono commercializzati integratori a base di estratti di Pino Coreano, utilizzati per controllare il senso di fame e l'assunzione di cibo.

Tuttavia, uno studio condotto dall'Università di Maastricht<sup>78</sup>, pubblicato sulla rivista *Nutrition & Metabolism*, ha mostrato risultati in disaccordo con le proprietà attribuite agli estratti di Pino Coreano.

Studi precedenti avevano dimostrato che l'assunzione giornaliera di 3 g dell'integratore a base di estratti di pino coreano inducevano una diminuzione del senso di fame.

Lo studio di Maastricht invece ha dimostrato che somministrando dosi di 3 g e 6 g di questa sostanza (addizionate allo yogurt) a 33 donne sane, non c'erano effetti significativi sull'appetito rispetto a donne che non avevano assunto estratti di pino coreano.

Eppure, i ricercatori di Maastricht non escludono che dosi più elevate di acido pinolenico possano avere effetti sull'appetito e l'assunzione di cibo, ma sottolineano che l'assunzione di dosi troppo elevate non sarebbe auspicabile dal punto di vista fisiologico, trattandosi comunque

di un acido grasso polinsaturo [come classe contengono circa nove calorie per grammo, un eccesso rispetto ai fabbisogni quindi predispone al sovrappeso e all'obesità, oltre a diminuire la capacità coagulativa del sangue (esponendo al rischio di emorragia soggetti in cura con farmaci anticoagulanti)] e che sarebbero comunque necessari degli studi a lungo termine per scoprire gli effetti di dosi maggiori di acido pinolenico<sup>78</sup>.

## **Guggulsterone e Commiphora Mukul**

I guggulsteroni sono steroli vegetali che si ottengono dalla pianta *Commiphora mukul*, volgarmente chiamata guggul.

Incidendo la corteccia, la pianta trasuda una sostanza (la gomma guggul), che contiene la droga.

Da una pianta simile (*Commiphora molmol*), con le stesse modalità, si ottiene la mirra.

La gomma guggul è utilizzata come ipolipemizzante e per riequilibrare la funzione tiroidea, in funzione antiobesità.

Viene anche usata per riequilibrare la funzione epatica.

Alle dosi presenti negli integratori l'effetto dimagrante non è dimostrato, mentre è verificato l'effetto anti-colesterolo, sebbene alcuni studi abbiano sperimentato risultati contraddittori<sup>79</sup>.

La gomma guggul non ha particolari controindicazioni: può comportare rash cutanei nei soggetti sensibili alla sostanza; lievi disturbi gastrointestinali; mal di testa.

I guggulsteroni sono sconsigliati in gravidanza e possono interagire con alcuni farmaci, come gli anticoagulanti.

Effetti possibili: lieve riduzione dei livelli di colesterolo totale e HDL<sup>80</sup>.

La gomma guggul è commercializzata come integratore per dimagrire, ma non esistono dimostrazioni riguardo alla sua efficacia<sup>81</sup>.

Per quanto riguarda la riduzione del colesterolo, sembrerebbe essere meno efficace di altri steroli vegetali e quindi anche per questa funzione non è consigliabile, preferendo eventualmente altri integratori a base di steroli vegetali<sup>82</sup>.

## **La supplementazione con prodotti di origine eterogenea per il benessere delle articolazioni**

In ambito di riabilitazione e fisioterapia sportiva è necessario illustrare l'uso di:

## Acido ialuronico

Essendo in grado di inglobare molte molecole d'acqua, l'acido ialuronico è anche in grado di agire come ammortizzatore di shock meccanici e come efficiente lubrificante prevenendo il danneggiamento delle cellule del tessuto da stress fisici.

Nella cartilagine, l'acido ialuronico, legandosi ai proteoglicani, forma aggregati di dimensioni ragguardevoli, conferendo stabilità alla cartilagine stessa.

I processi infiammatori, liberando una grande quantità di sostanze ad azione ialuronidasica, aggrediscono l'acido ialuronico indebolendolo.

Tali alterazioni, protratte nel tempo, sono uno degli aspetti per la genesi del fenomeno artrosico.

L'acido ialuronico sembra che abbia dei benefici effetti sul benessere di pelle, giunti ossei e connettivo<sup>83</sup>.

I primi studi sulla cinetica di digestione e assorbimento dell'acido ialuronico per os hanno suggerito la possibilità che sia idrolizzato a livello gastrico e intestinale, anche grazie all'azione della flora batterica locale (bifidobatteri e lattobacilli)<sup>84</sup>.

Dopo l'assorbimento, si pensa che l'organismo, in sede cartilaginea, riesca a ricostituire le catene spezzate di acido ialuronico, facendogli svolgere la sua funzione<sup>85, 86</sup>.

Un altro meccanismo proposto è che l'acido ialuronico interagirebbe con l'epitelio intestinale stimolando la produzione di citochine antinfiammatorie come l'IL-10<sup>87</sup>.

## Collagene

In virtù dell'importantissimo ruolo del collagene per il mantenimento di un'adeguata salute articolare, da ormai diversi anni sono diffusi in commercio integratori a base di collagene.

Inizialmente estratto dal tendine d'Achille di bovini, l'uso di collagene bovino, per via dell'aumentato rischio di patologie infettive come la encefalopatia spongiforme bovina, è stato gradualmente sostituito con quello di natura equina.

Attualmente esistono procedimenti in grado di estrarre collagene anche da prodotti ittici e vegetali, riducendo così al minimo il rischio di potenziali patologie infettive, nonché di possibili manifestazioni allergiche legate all'elevata antigenicità di questa proteina.

Lo studio delle proprietà farmacocinetiche e gli enormi passi avanti fatti dalla tecnologica farmaceutica hanno facilitato nel tempo la messa a punto di tecniche di manipolazione chimica del collagene.

Da questi sviluppi è nato il collagene idrolizzato, ottenuto mediante idrolisi controllata del collagene nativo, più efficace di quest'ultimo per:

- Miglior profilo di assorbimento intestinale;
- Migliore tollerabilità gastrointestinale;
- Minore allergenicità;
- Maggiore biodisponibilità.

Anche nell'ambito globale della popolazione, con il suo progressivo invecchiamento, l'incidenza di patologie e disturbi articolari è cresciuta esponenzialmente.

Contestualmente, il ricorso, forse non sempre giustificato, a farmaci antinfiammatori di varia natura e cortisonici, costituisce ancora la strategia d'intervento più utilizzata, con tutti i rischi per lo stato di salute generale del paziente.

Al fine di avere un appropriato utilizzo di farmaci e offrire un rimedio alternativo efficace – in grado sia di correggere il problema articolare, ove possibile, ma soprattutto di prevenirlo – si è diffuso l'uso di vari integratori per le articolazioni, tra i quali, appunto, il collagene.

Nonostante la letteratura scientifica non segnali ancora risultati del tutto concordi, l'uso di collagene, soprattutto in alcune condizioni patologiche articolari, si sarebbe rivelato efficace nel prevenire le complicanze articolari, migliorando allo stesso tempo il quadro clinico.

L'uso di collagene:

- Contribuirebbe a prevenire e migliorare l'insorgenza di dolori articolari in *atleti* sottoposti ad allenamenti intensi, avendo pertanto dirette ripercussioni sullo stato della pratica sportiva;
- Contribuirebbe, anche in associazione alla terapia farmacologica, a migliorare la mobilità articolare e il tasso di attività fisica in pazienti affetti da osteoartrite;
- Contribuirebbe a ridurre l'entità dei dolori articolari presenti a livello della colonna vertebrale;
- Migliorerebbe lo stato di salute e la qualità di vita di pazienti affetti da osteoartrite;
- Permetterebbe di registrare un miglioramento del dolore a livello dell'articolazione temporomandibolare in pazienti affetti da fibromialgia.

Più complesso, risulterebbe l'uso di collagene in ambito ortopedico o preventivo a causa della l'assenza di dosaggi ben definiti e protocolli di somministrazione riproducibili<sup>88, 89, 90, 91</sup>.

Ottimi risultati, comunque, sembrerebbero derivare dalla contemporanea assunzione di Collagene e altre molecole ad attività antiossidante e protettrice, come l'acido ialuronico, la vitamina C, la condroitina e la glucosammina<sup>92</sup>.

## **Metilmetansulfonato**

Le proprietà nutraceutiche del metilsulfonilmetano derivano dal suo contenuto in zolfo in forma biodisponibile, grazie alla presenza di una componente organica che ne facilita l'assorbimento.

Lo zolfo nell'organismo umano si ritrova quale componente di due amminoacidi essenziali proteinogenici che sono la cisteina e la metionina, anche l'omocisteina e la taurina lo contengono, alcuni enzimi molto comuni hanno zolfo come cofattore; lo zolfo è perciò indispensabile per il benessere e la vita cellulare.

Il metilmetansulfonato potrebbe quindi spiegare:

- Proprietà antinfiammatorie;
- Proprietà condroprotettici, per il supporto alla sintesi della cartilagine articolare, con una riduzione degli eventuali fenomeni dolorosi e infiammatori, aumentando la mobilità articolare e prevenendo danni cartilaginei;
- Proprietà trofiche per pelle e capelli;
- Proprietà favorevoli la cicatrizzazione delle ferite;
- Proprietà di normalizzazione delle funzioni gastro-intestinali<sup>93</sup>.

A livello sportivo, senza dimenticare la relativa scarsità di studi clinici controllati al riguardo, tra l'altro non tutti concordi, in ultima analisi il MMS [metilmetansulfonato] sembrerebbe: proteggere la fibra muscolare dai danni derivanti da un'eccessiva produzione di radicali liberi dopo allenamenti a elevata intensità, ridurre il dolore articolare in corso di gonartrosi; migliorare la mobilità articolare in corso di osteoartrite del ginocchio; ritardare le complicanze articolari in corso di patologie infiammatorie<sup>94</sup>.

Non meno interessanti potrebbero essere le prospettive di usare il MMS come agente sinergico assieme alla glucosammina ed alla condroitina solfato.

Con meccanismi proposti quali: aiuto alla sintesi cartilaginea, contributo alla stabilità delle membrane cellulari, rallentamento o interruzione della perdita di cellule danneggiate neutralizzando i radicali liberi proinfiammatori<sup>95</sup>.

Si stanno aprendo sviluppi nella terapia dell'artrosi, per ora con risultati modesti.

Il MMS per solito è ben tollerato ma può talvolta provocare l'insorgenza di nausea, diarrea ed emicrania, ne è sconsigliato l'uso in caso di dimostrata ipersensibilità al principio attivo; al momento non si conoscono interazioni con alimenti e/o farmaci<sup>95</sup>.

## La supplementazione energetica

### Maltodestrine

Le maltodestrine rappresentano un carboidrato complesso ottenuto tramite idrolisi di amidi o anche tuberi.

Si tratta di unità di D-glucosio (di solito dalle 3 alle 17) legate in catene.

Minori saranno le catene e maggiore sarà la DE (destrosio equivalente, il cui valore può andare da 3 a 20).

Le maltodestrine hanno un indice glicemico analogo al destrosio<sup>96</sup>.

Le maltodestrine presentano un peso molecolare maggiore del destrosio, in tal modo hanno in soluzione un'osmolarità molto inferiore al destrosio stesso.

Una minore osmolarità permette che la soluzione passi più velocemente il tratto gastrico e che sia assorbita più velocemente nel tratto intestinale.

Oltre alla facilità di transito, questo meccanismo fisico prima ricordato, richiede un minor impegno ematico da parte del tratto gastrointestinale, sangue che può essere quindi risparmiato per la fatica muscolare.

Oltre a ciò, il lume intestinale non richiama grandi quantità di acqua, come nel caso del destrosio.

Paradossalmente, strutture più complesse portano a una migliore facilità di digestione, con un rapido assorbimento<sup>97</sup>, presentando una DE bassa.

### *Fonti di Provenienza*

Le maltodestrine possono derivare da amidi, dunque mais, riso, avena o cereali in generale, o tuberi (per esempio la patata).

Le maltodestrine provenienti da amido di avena o di riso mostrano un rallentamento della motilità e una migliore tolleranza da parte dell'apparato gastrointestinale.

Usualmente le maltodestrine sono prodotte dal mais.

Tale integrazione alimentare non pone problemi di sorta nel caso di soggetti celiaci, infatti, il procedimento industriale di produzione elimina il contenuto proteico, le maltodestrine possono dunque essere definite come alimenti senza glutine<sup>97</sup>.

### ***Utilizzo nello Sport***

Il principale utilizzo delle maltodestrine in ambito sportivo risiede nella loro funzione energetica, in analogia con il destrosio ma con una più facile digeribilità, tale caratteristica permetterebbe:

- Un utilizzo di dosi maggiori senza incorrere in problemi intestinali;
- Un utilizzo durante l'attività fisica senza appesantire l'apparato gastrointestinale ed inficiare la performance.

Le maltodestrine sono quindi molto utilizzate nell'attività aerobica o in attività prolungate, quali il ciclismo, dove un apporto energetico risulta utile.

Negli ultimi anni se ne sta invece incentivando l'utilizzo anche nelle attività con i pesi.

In entrambi i casi è stato visto come le maltodestrine apportassero un beneficio in termini di performance, proteggendo l'organismo dallo stress ossidativo, inoltre sta venendo meno la restrizione molto rigida che fino a pochi anni fa si riteneva essenziale per l'apporto di carboidrati durante l'attività sportiva, sebbene si debba sempre tenere molto in conto anche un corretto bilancio di fluidi<sup>98, 99</sup>.

Un beneficio, laddove si utilizzino alte quantità di carboidrati, può derivare dalla combinazione di maltodestrine con destrosio o fruttosio.

Difatti questi composti utilizzano sistemi di trasporto/assorbimento diversi ed hanno tempi di assorbimento e di entrata nel torrente ematico diversi<sup>100, 101</sup>.

Un altro fine con cui utilizzare le maltodestrine a ridosso dell'allenamento (prima, durante e dopo) è quello di idratarsi.

L'acqua, una volta arrivata al lume intestinale, utilizza un sistema passivo di assorbimento determinato dalla pressione osmotica creatasi.

L'utilizzo di carboidrati (eventualmente associati al sodio) porta a utilizzare dei sistemi attivi che sono più rapidi ed efficienti<sup>45</sup>.

Sebbene i tempi di svuotamento gastrico siano maggiori con l'aggiunta di carboidrati (o in generale all'aumento della densità calorica), i tempi di assorbimento finali sono inferiori con una bevanda a base di maltodestrine.

### *Eventuali effetti negativi*

- Problemi di digeribilità o intestinali non ve ne sono, se le soluzioni sono adeguatamente diluite;
- La celiachia non impedisce il consumo di maltodestrine, come premesso;
- Per chi ha difficoltà digestive per particolari fonti di maltodestrine, è raccomandabile variare le fonti stesse;
- Potrebbe presentarsi un'ipoglicemia di rimbalzo a seguito di un'assunzione di maltodestrine ad alto dosaggio concentrate in poco tempo, per ovviare a ciò è necessario frazionare l'assunzione durante l'allenamento sportivo<sup>45</sup>.

*Dopo l'esame dei **supplementi alimentari** suddividendoli classicamente in macronutrienti (protidi, glucidi, lipidi) e micronutrienti (vitamine e minerali), indicando per ognuno di essi quali possano essere gli usi nello sport o nelle comuni attività, in seguito si sono indicate delle macroaree particolari (dimagranti, benessere delle articolazioni, energetici); si termina tale sezione indicando altri prodotti specifici ed il loro utilizzo, portando anche per essi le evidenze scientifiche a favore o contro il loro impiego.*

## **La supplementazione con acidi carbossilici a fini energetici e dimagranti**

### **L-carnitina**

La L-carnitina serve a mantenere costante il rapporto Acetil CoA/CoA all'interno della cellula.

Un rapporto ottimale favorisce e aumenta il metabolismo energetico muscolare mediante la riduzione dell'effetto inibitorio esercitato dall'enzima piruvato deidrogenasi e questo permette la conversione del piruvato (e del lattato) ad Acetil CoA<sup>102, 103</sup>, particolarmente a livello delle fibre lente di tipo I<sup>104</sup>.

Questa funzione della carnitina potrebbe limitare l'accumulo di acido lattico e permettere il miglioramento della prestazione atletica e sportiva<sup>105, 106</sup>.



Più di uno studio, va precisato, ha dimostrato l'assenza per la L-carnitina di effetti ergogenici o di miglioramento del metabolismo aerobico o anaerobico o un effetto di tipo riduzione dei grassi<sup>107, 108, 109, 110, 106, 111, 112</sup>.

Sembra che con questo supporto alimentare non si possano determinare negli atleti un effetto superiore a quello ottenuto con un'alimentazione mirata e un mantenimento di un buono stato di salute.

Il consumo giornaliero di 100-200 mg di L-carnitina non ha modificato i livelli muscolari di questa sostanza né in soggetti giovani né in soggetti di media età e, peraltro, variazioni dei livelli di carnitina non si riflettono, in questi soggetti, in un miglioramento del metabolismo aerobico<sup>113</sup>.

In aggiunta, non si verificano deficit di carnitina durante un esercizio condotto per lungo tempo o durante un allenamento intenso<sup>114,115,116</sup>.

Durante l'allenamento aerobico, l'assunzione fino a 2000 mg di L-carnitina sia orale sia intravenosa non modifica la miscela di substrato ossidato, né la soglia al lattato, né la capacità aerobica, né la prestazione di resistenza<sup>107, 111, 117</sup>.

La L-carnitina può avere un effetto di tipo vasodilatatore periferico, aumentando in tal modo il flusso ematico locale e le riserve di ossigeno muscolare<sup>118</sup>.

Uno studio ha condotto delle prove su atleti per verificare una possibile correlazione fra assunzione di L-carnitina e ritardo del dolore muscolare post – esercizio.

Gli atleti sono stati divisi in due gruppi, uno assumeva L-carnitina, l'altro un placebo.

Si è vista una significativa riduzione del dolore dopo attività fisica nei soggetti che assumevano L-carnitina, rispetto al gruppo di controllo.

È possibile che quanto osservato derivi da una migliore ossigenazione muscolare, a seguito di vasodilatazione, oltre alla rimozione dei prodotti di scarto secreti dal muscolo dopo lo sforzo atletico<sup>119</sup>.

## **La supplementazione con prodotti naturali multicomponenti**

### **Polline d'ape**

Un prodotto interessante è il polline.

Contiene amminoacidi, minerali, proteine, vitamine, carotenoidi, flavonoidi e fitosteroli e tutti gli oligoelementi essenziali.

È ritenuto utilizzabile per più scopi salutistici: energetico a pronto rilascio, anti-età, protettivo dell'epidermide, attivante il metabolismo anche con un meccanismo antifame; per l'alto contenuto in lecitina il polline eserciterebbe una azione riducente del grasso corporeo, grazie ai fitosteroli contenuti avrebbe anche un'azione di diminuzione delle LDL circolanti, stimolerebbe le funzioni cerebrali, possiederebbe anche una azione immunostimolante e celluloso – protettiva.

Alcuni sportivi lo assumono ritenendolo di aiuto a fini energetici nella prestazione atletica.

Tuttavia, in studi condotti su corridori, non sono stati rilevati effetti del polline come supplemento alimentare per facilitare il recupero muscolare dopo uno sforzo aerobico<sup>120</sup>.

Peraltro, non si sono visti effetti sul consumo di  $O_2$ , resistenza muscolare o altri parametri fisiologici<sup>121</sup>.

Non è poi da dimenticare, per quanto riguarda la supplementazione alimentare con polline, i possibili pericoli per l'utilizzo di questo prodotto in soggetti allergici o predisposti alle allergie<sup>121</sup>.

## **La supplementazione con coenzimi a fini antiossidanti**

### **Coenzima q10 (ubichinone)**

Il coenzima  $Q_{10}$  ( $CoQ_{10}$ , ubichinone nella forma ossidata e ubichinolo nella forma ridotta) è stato utilizzato nel trattamento dei disturbi cardiovascolari per il suo ruolo nel metabolismo ossidativo e come antiossidante e antiradicalico cellulare.

Più Autori non ravvedono in questa sostanza una potenziale fautrice di miglioramenti della capacità aerobica, dei parametri di resistenza muscolare, dei livelli di lattato serico e di glucosio serico per uno sforzo sub massimale, o della funzione cardiovascolare, versus placebo<sup>122, 123, 124, 125</sup>.

Questo per quanto riguarda la verifica dei possibili benefici sull'attività sportiva.

È da notare comunque che una supplementazione impropria di coenzima potrebbe portare a un possibile danno tessutale (per un aumento dell'attività creatin chinasi plasmatica)<sup>126</sup>.

Il razionale di tal effetto potrebbe essere, paradossalmente, che per esercizi fisici intensi, una supplementazione con il coenzima aumenterebbe la produzione di radicali liberi, portando a perossidazione la membrana plasmatica.

## **La supplementazione con composti intermedi del metabolismo energetico per l'aumento della massa muscolare, la resistenza e il miglioramento del recupero dopo uno sforzo fisico**

### **Creatina**

Approssimativamente il 95% della creatina contenuta nell'organismo si trova nel muscolo scheletrico.

La creatina è disponibile in commercio in varie formulazioni e ingerendo una soluzione di creatina monoidrato in dosi di 20-30 g al giorno per due settimane, s'incrementa la concentrazione intramuscolare di creatina libera e di fosfocreatina di circa il 30%.

I livelli di creatina libera muscolare permangono elevati per alcune settimane dopo integrazione per pochi giorni<sup>127, 128, 129, 130</sup>.

Circa il 40% della creatina si trova nella sua forma libera, mentre la parte rimanente si unisce al fosfato per formare fosfocreatina o PCr.

Le fibre di tipo II (veloci) presentano una quantità di PCr da 4 a 6 volte maggiore dell'ATP<sup>131</sup>.

La fosfocreatina fornisce energia di riserva per il lavoro attraverso il rapido rilascio del fosfato presente nella sua molecola per risintetizzare ATP nella reazione reversibile controllata dall'enzima creatin chinasi.

La PCr, fisiologicamente, può anche fare da trait d'union a livello energetico tra i mitocondri e i ponti trasversali che danno inizio alla contrazione muscolare.

Il trasferimento energetico al muscolo richiede una buona attività della PCr, soprattutto per gli sforzi muscolari superiori ai 10 secondi di durata<sup>132, 133</sup>.

Una buona attività della PCr consente anche un bilancio glicolitico anaerobico positivo.

Un aumento esogeno di disponibilità di creatina consentirebbe di<sup>132, 134, 135</sup>:

- a) Aumentare la velocità di formazione dell'ATP;
- b) Ritardare la perdita di creatina endogena;
- c) Contrastare l'accumulo di acido lattico;
- d) Facilitare il recupero tra le serie nelle discipline di potenza.

È documentata una serie di effetti positivi, senza spiacevoli effetti collaterali, in sportivi che facevano uso di una supplementazione alimentare con creatina<sup>136, 137</sup>.

Dal punto di vista atletico, sembra che i benefici maggiori provengano agli sportivi che fanno discipline ad alta intensità e numero di ripetizioni.

Non vi sono notevoli evidenze di funzionalità della creatina in discipline sportive che siano prevalentemente a carico aerobico<sup>138, 139, 140</sup>.

Dopo allenamenti pesanti la supplementazione esogena di creatina ricarica il muscolo<sup>131, 135</sup>.

È ulteriormente da valutare la ricaduta sul muscolo cardiaco e sul rene che espelle la creatina come creatinina.

Essendo un supplemento alimentare, la creatina subisce minori controlli rispetto a una sostanza classificata a tutti gli effetti come farmaco, relativi alla produzione, alla purezza e alla sorveglianza degli effetti collaterali indesiderati.

### *La creatina e i suoi effetti sul peso corporeo*

In maniera indipendente dal livello di cortisolo e testosterone endogeni<sup>141</sup>, la creatina può far variare il peso corporeo tra i 0,5 e 2,4 kg in più del peso di partenza<sup>142, 142, 135, 144</sup>.

Alcune ricerche fanno ritenere che un tale aumento ponderale possa derivare da un aumento di massa magra, senza intaccare le riserve di acqua dell'organismo<sup>136</sup>.

A prescindere dagli effetti della creatina sull'attività sportiva (da valutare ancora compiutamente), il carico di carboidrati sembra favorire l'incorporazione di creatina esogena a livello muscolare<sup>145</sup>.

Lo studio ha verificato che una supplementazione di creatina aggiunta a carboidrati può aumentare l'incorporazione di creatina.

Verosimilmente, il carico di zuccheri stimola la produzione d'insulina endogena, la quale a sua volta potrebbe "favorire" come carrier l'ingresso di creatina a livello della fibra muscolare.

Per contro, anche se un tempo taluni atleti facevano quest'associazione, la contemporanea presenza di caffeina sembra incidere negativamente sui potenziali effetti ergogenici della creatina<sup>146</sup>.

Gli sportivi, quindi, che si supplementano dal punto di vista alimentare con creatina, dovrebbero astenersi dal consumare bevande contenenti caffeina nei giorni immediatamente precedenti la gara.

A conclusione di questo spazio dedicato all'integrazione alimentare con creatina, è, però, da ricordare che più Autori, in diverse condizioni sperimentali, negano alla sostanza una reale potenzialità ergogenica<sup>147, 144, 148</sup>.

## La supplementazione con composti derivati dagli acidi nucleici

### Inosina

Alcuni atleti, ritenendo che l'inosina aumenti le riserve naturali di ATP, la assumono come integratore, altre credenze reputano che l'inosina abbia anche le funzioni di: miglioramento della performance di endurance, miglioramento della funzionalità epatica e di altri organi, aumento della forza, cardio e neuro protezione, incremento delle abilità cognitive.

Si stima che l'inosina possa aumentare i livelli di 2,3-difosfoglicerato nei globuli rossi, facilitando così il rilascio di ossigeno dell'emoglobina a livello dei tessuti<sup>149</sup>.

Altri Autori postulano che l'inosina possa stimolare la sintesi d'insulina, facendo in tal modo movimentare una certa quantità di glucosio verso il miocardio, oltre ad aumentare la contrattilità cardiaca e che infine la sostanza possa esplicare una azione vasodilatante<sup>150, 151</sup>.

Nonostante che non ci siano prove consolidate di una reale efficacia, gli atleti si supplementano con inosina, nella speranza di avere giovamento nelle prestazioni anaerobiche e aerobiche.

Uno studio si è proposto di verificare i supposti benefici ergogenici dell'inosina: Un gruppo di atleti supplementato con inosina è stato comparato con un altro gruppo di atleti supplementato con placebo.

La valutazione finale era fatta confrontando (alla fine dello sforzo) i parametri della massima potenza anaerobica, della frequenza cardiaca e della percezione della fatica e del lavoro totale.

Non si ritrovavano differenze rilevanti di questi parametri (intesi in senso generale) nei due gruppi.

In aggiunta, il gruppo supplementato mostrava un affaticamento maggiore del gruppo placebo.

Oltre a ciò, il gruppo che aveva assunto inosina, aveva mostrato un aumento dei livelli di acido urico, dopo 2 giorni dalla prova, di circa il doppio rispetto alla norma<sup>152</sup>.

Per quanto prima esposto, l'uso d'inosina è controindicato in caso di artrite gottosa.

La forma iniettabile potrebbe provocare in soggetti predisposti anche gravi reazioni, incluso lo shock anafilattico.

Non si conoscono interazioni o sintomi da sovradosaggio<sup>152</sup>.

## **La supplementazione con composti costituenti la membrana cellulare e i neurotrasmettitori endogeni**

### **Colina**

Secondo studi sperimentali, l'adeguata assunzione di colina nella gestante determinerebbe effetti positivi sulle capacità cognitive, mne-moniche e percettive dei nascituri<sup>153</sup>; tali affermazioni devono essere avvalorate da trial clinici controllati.

Una maggiore attendibilità potrebbero avere le ipotizzate funzioni cardioprotettive, vasoprotettive ed antinfiammatorie della Colina.

L'adeguata assunzione di colina sembrerebbe, infatti, determinare una sensibile riduzione delle concentrazioni di marcatori infiammatori – come Proteina C Reattiva, VES e citochine infiammatorie – coinvolti nella genesi del processo flogistico<sup>153</sup>.

Contestualmente, l'assunzione di colina, vitamina B9, vitamina B12 e Betaina sembrerebbe tradursi in una preziosa attività vasoprotettiva nei confronti di agenti aterogeni come l'omocisteina.

L'uso di colina ha determinato in taluni soggetti reazioni gastro-en-teriche poco rilevanti, quali nausea, diarrea ed incontinenza.

A dosaggi superiori a quelli raccomandati la colina potrebbe aumentare l'incidenza d'ipotensione, disturbi neurologici e alterazioni della funzionalità epatica e renale (tutti effetti, comunque, da verificare ulteriormente).

### ***Interazioni Farmacologiche***

La contestuale assunzione di Metotrexate potrebbe diminuire il normale catabolismo della colina, mentre la colina potrebbe migliorare, almeno nei ratti, i danni epatici indotti dall'uso cronico di questo principio attivo.

L'azione biologica cardio e vasoprotettiva della colina potrebbe invece essere potenziata dalla contestuale assunzione di vitamina B6, vitamina B9 e vitamina B12 [dinamiche ancora da approfondire].

Supplementi a base d'inositolo e colina sono utilizzati per accelerare il metabolismo dei grassi e migliorare la funzionalità epatica.

Alcuni atleti di culturismo usano questa combinazione come "brucia grassi".

Tuttavia, questa doppia supplementazione non ha effetti dimostrati di tipo ergogenico nella attività sportiva<sup>153</sup>.

## **La supplementazione con prodotti intermedi del metabolismo dei carboidrati**

### **Piruvato**

A questa sostanza sono state attribuite potenzialità ergogeniche.

Sebbene i dati siano limitati, potrebbe esserci una qualche evidenza scientifica a supporto di questa tesi.

Alcuni Autori hanno svolto delle ricerche comparando i valori di resistenza muscolare in atleti divisi in due gruppi: l'uno supplementato con piruvato e DHA [diidrossiacetone], l'altro con polimero di glucosio.

Il primo gruppo citato aveva dei parametri di resistenza migliori<sup>154, 155</sup>.

Altri Autori hanno verificato il miglioramento della percezione di fatica in atleti supplementati con piruvato e DHA versus placebo.

Il razionale dell'azione sui meccanismi di miglioramento della resistenza muscolare provocato dal piruvato sembra da ricercarsi nella capacità di questa sostanza di aumentare l'afflusso di glucosio al muscolo<sup>156</sup>.

Questo effetto sosterebbe l'organismo durante l'attività aerobica senza intaccare le riserve di glicogeno muscolare<sup>157</sup>.

Con una dieta a quota glicidica normale (55%), l'integrazione con piruvato sembrerebbe aumentare la quota di glicogeno muscolare prima dello sforzo atletico<sup>154</sup>.

Gli effetti collaterali dell'assunzione di piruvato (30-100 g al giorno) si identificano con problematiche gastrointestinali quali la diarrea<sup>154</sup>.





## Il sistema nazionale di sorveglianza per prodotti non dichiarati farmaci

Una grande varietà di prodotti di origine naturale (per lo più a base di piante officinali) è attualmente disponibile per diversi scopi (cosmetici, salutistici, o terapeutici).

Appartengono a categorie merceologiche differenti che, nel corso del tempo, sono state disciplinate anche in base alla loro composizione, tenendo conto della loro presentazione, della finalità d'uso, del dosaggio e della via di somministrazione.

Il profilo di rischio di questi prodotti è, al momento della loro commercializzazione, per lo più sconosciuto<sup>158</sup>.

Case report di sospette reazioni avverse sono sempre più frequenti nella letteratura.

In molti Paesi non esistono sistemi di sorveglianza delle reazioni avverse.

L'OMS incoraggia tutti i Paesi a implementare la Farmacovigilanza dei prodotti non dichiarati farmaci<sup>159</sup>.

La segnalazione spontanea di reazioni avverse è la descrizione dell'occorrenza di eventi sfavorevoli fornita da un osservatore a seguito di un sospetto legame causale con l'assunzione di uno o più farmaci/prodotti naturali in uno specifico paziente.

È peraltro da ricordare che il senso comune ritiene i prodotti di origine naturale "sicuri".

Per prodotti non dichiaratamente farmaci, a causa della natura del loro utilizzo, la gerarchia delle fonti d'informazione di sospette reazioni avverse è ribaltata rispetto alla norma della forza delle evidenze scientifiche: abbiamo, infatti, prima l'aneddotica dei case report, poi gli studi osservazionali, gli studi clinici, gli studi clinici randomizzati ed infine le revisioni sistematiche.

In Italia al momento [2017] non è possibile inserire nella rete di farmacovigilanza (RNF) le segnalazioni di reazioni avverse a prodotti non registrati come farmaci, salvo che non siano indicati in concomitanza a farmaci.

Si è quindi organizzato un sistema di raccolta delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a prodotti «di origine naturale» separato da quello dei farmaci.

Il sistema, nato come progetto pilota nel 2002, è diventato un sistema di sorveglianza nazionale nel 2012<sup>158</sup>.

Questo sistema raccoglie in una banca dati le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione/somministrazione di:

- Integratori alimentari;
- Preparazioni galeniche a base di piante;
- Altri preparati a base di piante non inclusi nei punti precedenti e altri preparati di origine naturale non vegetale (es. propoli, estratti di lumaca ecc.);
- Medicinali omeopatici.

Le segnalazioni sono riunite in un unico centro di raccolta presso l'Istituto Superiore di Sanità al quale sono affidate anche le funzioni di coordinamento<sup>158</sup>.

Chiunque osserva un evento avverso associato all'uso di uno di questi prodotti, può segnalarlo inviando la scheda all'ISS.

La scheda è disponibile sui siti di ISS (Epicentro) [[www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it)], AIFA e Ministero della Salute.

Le reazioni sono codificate con MedDRA [<https://www.meddra.org/>]<sup>158</sup>.

### *Il flusso dell'informazione*

Quando la scheda perviene all'ISS, ne sono controllate la completezza e la gravità, se necessario si arricchisce con un follow up ottenuto tramite un feedback con il segnalatore, della scheda si fa una valutazione d'imputabilità.

La scheda è archiviata e conservata in un database.

Un Comitato Scientifico multidisciplinare esegue le valutazioni prima esposte e codifica l'evento tramite MedDRA.

Il Comitato Scientifico è composto di esperti in pediatria, farmacologia, farmacognosia, fitoterapia, botanica, tossicologia, omeopatia.

Vi è anche un Comitato di Coordinamento, composto di esperti di farmacoepidemiologia, farmacovigilanza e aspetti regolatori (ISS, AIFA, Ministero della Salute)<sup>158</sup>.

### *Analisi delle segnalazioni*

- Da Aprile 2002 a Marzo 2017 sono state valutate 1.549 segnalazioni.
- Le donne sono rappresentate per il 63% dei casi.
- Età mediana: 45 anni.
- Nel 42% dei casi vi sono stati farmaci concomitanti.
- Il 37% ha riguardato eventi gravi (ospedalizzazione, pericolo di vita, ecc.).
- Per il 65% erano integratori alimentari (la maggior parte a base di piante).
- Il 18% erano prodotti erboristici (galenici, preparazioni casalinghe, ecc.).
- Il 9% medicinali omeopatici.
- L'8% altro (Smart drugs, ecc.)<sup>158</sup>.

### *Tipo di reazioni*

- Gli eventi segnalati hanno riguardato:
- Patologie gastrointestinali 17%
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo 17%
- Disturbi psichiatrici 11%
- Patologie del sistema nervoso 10%
- Patologie del fegato 10%
- Patologie respiratorie 7%
- Patologie dell'occhio 5%
- Disturbi vascolari 5%
- Patologie cardiache 5%
- Patologie sistemiche 4%
- Esami diagnostici 3%
- Disturbi metabolici e nutrizione 2%
- Infezioni e infestazioni 2%
- Altro 7% [vi sono anche schede con più di una patologia segnalata]<sup>158</sup>.

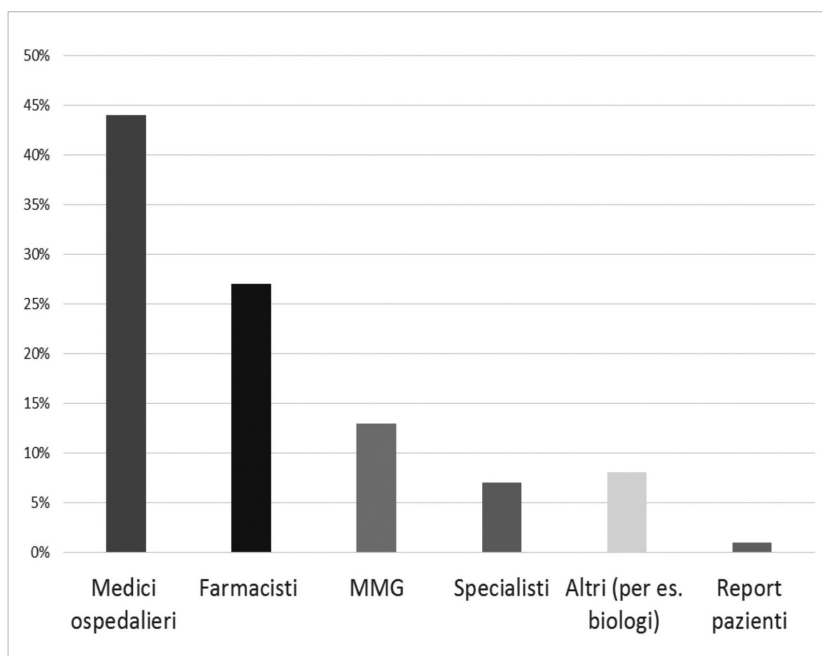
### *Motivazioni all'utilizzo di questi prodotti*

I prodotti segnalati sono stati utilizzati principalmente per<sup>158</sup>:

- Sovrappeso
- Infezioni alte vie respiratorie
- Ipercolesterolemia

- Disturbi psicologici (insonnia, ansia, depressione, astenia)
- Stipsi
- Dolore (osteoartrosi, mal di testa, mal di schiena)
- Problemi oculari
- Caduta dei capelli
- Menopausa
- Estetica

*Le fonti delle segnalazioni sono rappresentate dal grafico<sup>158</sup>.*



*I problemi di sicurezza che nel corso degli anni si sono presentati con alcuni casi significativi<sup>160, 161, 162, 163</sup>.*

### **Adulterazione o contaminazione**

Coleus forskohlii

Il caso Olivis

Prodotti per attività fisica

### **Uso tradizionale (preparazioni "casalinghe")**

Chelidonium majus

Camedrio

### **Prodotti d'importazione**

Prodotto Ayurvedico

### **Interazione con farmaci**

Integratori alimentari (per dimagrire) e montelukast

### **Adulterazione e contaminazione**

Olivis

Il caso "Olivis" [Olivo e Biancospino, Vischio quercino (*Loranthus europaeus*, fam. Lorantaceae, da non confondere con *Viscum album*, fam. Viscaceae che può essere tossico), Borsa del pastore, *Fumaria*].

Motivazione uso: ipertensione, Paziente: M, 63; M, 62.

Evento: bradicardia (FC 50); brusca ipotensione.

Gravità: ospedalizzazione nei due casi.

Esito: risoluzione completa.

Imputabilità: probabile.

Analisi del prodotto hanno rilevato estratto di *Rauwolfia* (reserpina)<sup>161</sup>.

Olivis (nuova formulazione)

[Olivo e Biancospino, Vischio quercino (*Loranthus europaeus*, fam. Lorantaceae), Borsa del pastore, *Fumaria*].

Motivazione uso: Ipertensione che prima era controllata con Olivis [vecchia formulazione] (poi ritirata dal commercio).

Paziente: M, 64.

Evento: ipertensione.

Gravità: non grave.

Esito: risoluzione completa.

Imputabilità: probabile.

Max muscle/extreme therm x

Indicazione: salutistico, dimagrante, uso nello sport;

Paziente: F, 34 (58 kg);

Data insorgenza: 27/07/2012;

Evento: vomito incoercibile > 20 episodi dopo circa 4 ore dall'ingestione del prodotto.

Stessa sintomatologia, accompagnata da vertigini, dopo assunzione della stessa dose il 06/03/2011 e il 13/03/2011;

Dose: 8 cpr unica somministrazione (dose consigliata 1-2 cpr per 1-3 volte die);

Gravità: ospedalizzazione.

La lista degli ingredienti del prodotto in esame:

B12 (as cyanocobalamin) 50 mcg, Zinc (from zinc aspartate) 5 mg, Chromium (as chromium picolinate) 100 mcg.

Proprietary Essential Blend: *Citrus aurantium* (67.5 mg *synephrine alkaloids*), *Octopamine HCl*, *Cordyceps sinensis*.

Proprietary Energy Blend: Caffeine Anhydrous, Green Tea Extract, Panax ginseng, Guarana Extract, Yerba Mate, Theobromine HCl.

Proprietary Water Loss Blend: Dandelion Root (*Taraxacum officinale*), Uva-Ursi (*Arctostaphylos Uva-Ursi*), Juniper Berry Extract, (*Juniperus communis*), Buchu Extract (*Barosma betulina*).

Proprietary Thermogenic Blend: Ginger Root (*Zingiber officinale*), Cayenne Powder.

Proprietary Synergistic Blend: Taurine, L-Tyrosine, Bioperine 96%, Diiodo-L-Tyrosin.

Il commento del Ministero della salute in relazione al caso:

“L’integratore “Max Muscle/Extreme Therm X” è distribuito in Italia dalla -----, con sede legale nella Repubblica di San Marino.

Visti gli accordi tra i due Paesi e alla luce della presente segnalazione, il Ministero italiano ha richiesto un sopralluogo presso l’Impresa per prelevare campioni del prodotto al fine di:

verificare la corrispondenza dell’etichetta italiana a quella originale in inglese per quanto riguarda i contenuti e

di procedere ad un controllo analitico per accertare gli effettivi tenori di sinefrina e octopamina.”

Che cosa derivò dalle risultanze analitiche:

In HPLC il contenuto in sinefrina fu di 6 g/100 g corrispondente a 44,1 mg/capsula, mentre il tenore in octopamina fu < 95 ppm/limite di determinazione, per cui il contenuto in sinefrina non era conforme ai limiti del Decreto del 9 luglio 2012<sup>164</sup>.

Cosa era raccomandato dal Decreto:

La presenza di *Citrus aurantium* andava specificata in etichetta come contenuto in sinefrina; l’apporto massimo giornaliero in sinefrina non può superare i 30 mg.

La valutazione finale:

Il contenuto in sinefrina (67,5 mg), era maggiore di quello consentito per dose consigliata (2 cpr), ed anche per cpr.

Era consigliata una dose fino a 6 cpr/die.

Affidandosi ai consigli di suoi conoscenti, la paziente aveva sempre sovradosato l’integratore.

Il fatto, poi, che la paziente non avesse patologie conosciute in atto e che gli eventi si erano sempre presentati in forma acuta, a distanza di molti mesi tra loro ed infine che la sintomatologia era apparsa sempre a distanza di < 4 ore dalla ingestione e che infine il quadro era compatibile con gli ingredienti presenti nel prodotto, fece attribuire il nesso di causalità come “certo”<sup>165</sup>.

### **Interazione con farmaci**

TOP LINE ADVANDRA Z, KALO RAPIDO NOTTE

Indicazione: sovrappeso;

Paziente: F, 45;

Evento: insufficienza epatica terminale;

Altri farmaci: montelukast;

Gravità: ospedalizzazione (seguita da decesso);

Esito: decesso;

Durata dell'uso e inizio sintomi: dal 15 al 22/11, 29/11;

Imputabilità: possibile interazione tra i diversi prodotti assunti<sup>166</sup>.

### *Sovradosaggio e ingestioni accidentali*

#### **Ingestioni accidentali o sovradosaggio di fluoro in bambini**<sup>158</sup>.

Ingestione accidentale di 1 fl e ½ di integratore a base di fluoro (15 ml);

Dosaggio consigliato per età 1 goccia;

Paziente: Maschio, 3 anni;

Evento: tachicardia sinusale, desaturazione (45,6%) e incremento creatinina;

Gravità: ospedalizzazione;

Esito: risoluzione completa un giorno dopo lavanda gastrica.

Oltre 400 richieste di consulenza ai CAV di Foggia, Pavia e Milano.

Tale situazione portò l'Industria a far chiudere le confezioni di prodotti contenenti fluoro «a prova di bambino».

Altri prodotti

Acido lipoico

Sospette reazioni avverse ad acido lipoico:

85 segnalazioni, corrispondenti a 160 reazioni avverse a preparati contenenti acido lipoico, da solo o in associazione ad altri prodotti (vitamine, estratti vegetali, ecc.);

Le segnalazioni hanno riportato come eventi principali:

92 reazioni allergiche

13 crisi ipoglicemiche + 1 iperglicemia

2 ipercalcemie

2 aumento dell'INR.

33 segnalazioni di eventi gravi (39%);

In 41 (48%) farmaci concomitanti.

Dechallenge positivo in 51 casi, rechallenge positivo in 7 casi;

Tempo all'inizio dei sintomi da 1 giorno in 35 casi a 1 settimana in 50 casi;

Motivi per l'uso: l'acido alfa lipoico (ALA) o acido tioctico è utilizzato in neuropatie di varia natura, sindrome del tunnel carpale, lombosciatalgie, osteoporosi, nonché nella riduzione del peso corporeo;

Integratore alimentare talvolta per autoprescrizione, ma nella maggior parte su indicazione di un medico specialista.

L'uso di Acido-Alfa-Lipoico negli sportivi sarebbe giustificato soprattutto per la sua attività mioprotettiva nei confronti del danno esercitato dai radicali liberi dell'ossigeno.

Da alcuni studi, per lo più sperimentali, emergerebbe la capacità dell'Acido-Alfa-Lipoico, in associazione ad altri antiossidanti, di:

Impedire la diminuzione dell'attività della glutatione-transferasi indotta dall'esercizio fisico;

Proteggere il muscolo dal danno ossidativo;

Contrastare la perossidazione lipidica delle membrane<sup>167, 168, 169</sup>.

### *Crisi ipoglicemiche da acido lipoico*

Reazioni gravi – Ipoglicemia associata ad alti livelli serici di insulina in associazione ad elevati titoli di anticorpi anti-insulina, suggestivi di una sindrome insulinica autoimmune (IAS), anche detta sindrome di Hirata;

7 sono pervenute da una stessa area geografica<sup>170</sup>;

La sindrome di Hirata indotta da farmaci è descritta in letteratura<sup>171</sup> diffusa in Giappone per suscettibilità genetica;

Finora tale sindrome non era stata riportata nella popolazione caucasica.

### *Reazioni allergiche ad acido lipoico*

Totale 92 (58%);

Tipo di reazioni: orticaria, senso di bruciore con arrossamenti cutanei, pomfi, gonfiore e prurito al volto e agli arti, edema della glottide, crisi asmatica;

Altri componenti talvolta presenti in maniera complementare negli integratori: estratto di melone, l'olio di borragine, curcuma, vitamine del complesso B e numerosi eccipienti;

Reazioni allergiche sono ritenute possibili per l'uso orale di acido lipoico e dermatiti da contatto da creme antirughe<sup>172</sup>.



### *Provvedimento regolatorio*

Per l'impiego di acido lipoico, considerate le reazioni avverse segnalate in correlazione con la sua assunzione, con riferimento particolare a episodi di tipo ipoglicemico, sulla base del parere della Commissione Unica per la Dietetica e la Nutrizione (CUDN), si è deciso di adottare la seguente avvertenza supplementare: "Se si è in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti prima dell'eventuale uso del prodotto consultare il medico"<sup>158</sup>.

#### Riso rosso fermentato

Reazioni a integratori a base di riso rosso fermentato<sup>163</sup>.

Il riso rosso fermentato, anche noto come "red Koji" o "Hongqu", è un rimedio della Medicina Tradizionale Cinese, molto utilizzato nei Paesi occidentali.

È prodotto dalla fermentazione del riso con un fungo alimentare, *M. purpureus* (Aspergillaceae family).

#### Struttura chimica del riso rosso fermentato

Le proprietà ipocolesterolemizzanti del riso rosso sono attribuibili al suo contenuto di monacolina, una famiglia di sostanze naturali in grado di inibire l'idrossimetilglutaril-CoA reduttasi.

Circa il 90% del contenuto totale di monacolina nel riso rosso fermentato è costituito da monacolina K che ha una struttura chimica identica alla lovastatina.

La popolarità dei prodotti a base di riso rosso fermentato è dovuta alla percezione che essendo di origine naturale siano per definizione sicuri.

#### Aspetti regolatori

In Italia nel 2003 il Ministero della Salute consentiva negli integratori alimentari una dose massima di monacolina K di 3 mg/die per assicurare la sicurezza dei prodotti<sup>163</sup>.

"Health claims" sul mantenimento dei livelli normali di colesterolo LDL nel sangue sono stati approvati dall'EFSA nel 2011 per un contenuto di monacolina K di 10 mg.

Di conseguenza nel 2012 l'Unione Europea ha aumentato la dose consentita a 10 mg/die.

Bisogna tenere presente che una dose di riso rosso fermentato contenente circa 5-7 mg di monacolina K ha un'attività pari a 20-40 mg lovastatina pura (DDD 45 mg)<sup>158</sup>.

Reazioni associate con integratori alimentari a base di riso rosso fermentato

Da aprile 2002 a settembre 2015: 52 segnalazioni;

Donne: 70%;

Età mediana: 60 anni (49-68);

Gravità: 29% ospedalizzazioni;

14 prodotti differenti;

Nel 56% uso concomitante di farmaci o altri integratori alimentari.

Tipo di reazioni

Mialgia e/o aumento CPK (in 20 casi),

Sintomi: dolore muscolare, aumento CPK (1 paziente ospedalizzato per rhabdomiolisi),

Danno epatico (in 10 casi),

Sintomi: aumento degli enzimi epatici, epatite (6 pazienti sono stati ospedalizzati per epatite),

Reazioni gastrointestinali (in 12 casi),

Sintomi: vomito, diarrea, nausea (2 pazienti ospedalizzati),

Reazioni cutanee (in 9 casi),

Sintomi: orticaria, rash (3 pazienti ospedalizzati per grave orticaria e sindrome di DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms),

Altre reazioni (in 4 casi),

Sintomi: aumento INR (interazione con Warfarin); tachicardia; formicolio alle estremità; vertigini; visione offuscata<sup>158</sup>.

Valutazione della causalità

1 reazione certa;

31 (56%) reazioni – probabile;

18 (34%) reazioni – possibile;

3 reazioni – improbabile;

2 reazioni – non classificabile;

Nel 58% una associazione causale almeno probabile;

La valutazione della causalità è stata fatta utilizzando il sistema del WHO-UMC.

Per le reazioni epatiche, quando i dati erano disponibili, è stato utilizzato il punteggio CIOMS/RUCAM.

– <http://farmacologiaclinica.info/scales/CIOMS-RUCAM/173>.

Le considerazioni finali sulla sicurezza degli integratori a base di riso rosso fermentato sono le seguenti:

Il profilo di rischio dei prodotti a base di riso rosso fermentato è confrontabile con quello delle statine di sintesi;

Contenuto variabile di monacolina in prodotti diversi, qualità degli integratori variabile e da verificare, a volte auto medicazione;

Quasi tutti i prodotti associati alle reazioni contenevano 3 mg di monacolina K;

I prodotti che contengono 10 mg di monacolina K possono esporre i pazienti a rischi maggiori di eventi avversi;

In Italia un'avvertenza di non assumere integratori a base di riso rosso fermentato insieme alle statine è stata aggiunta sulle confezioni.

Nell'ambito dei prodotti naturali l'attuazione di misure di farmacovigilanza è molto critica per i seguenti punti:

Mancanza di informazioni sui livelli di uso (esposizione);

Non disponibilità di database anagrafici degli utilizzatori;

Imputabilità resa più difficoltosa dalla complessità delle piante, presenza di prodotti composti, notorietà per quel tipo di evento;

Regolamentazione difficilmente applicabile (notifica per integratori vs registrazione per i farmaci, ciò può portare a una assenza di conoscenze su benefici/rischi prima della commercializzazione);

Bassa numerosità di segnalazioni spontanee, il problema di una sottosegnalazione difficilmente quantificabile con precisione;

La convinzione, nei consumatori, che se un prodotto è naturale è anche sicuro<sup>158</sup>.



## Raccomandazioni

Già nel 2007 emergeva da un'indagine commissionata alla A.C. Nielsen dalla Federsalus, che rappresenta 140 aziende del settore italiano, che il mercato degli integratori in Italia cresceva a un ritmo sostenuto, di due cifre l'anno<sup>174</sup>.

È necessario sottolineare, comunque, che gli integratori, essendo sostanze biologicamente attive, devono essere assunti solamente nel range delle dosi consigliate, seguendo con attenzione le indicazioni d'uso e anche considerando lo stato di salute della persona quando assume tali prodotti (per fare un esempio, i "termogenici" – con la funzione di ridurre il peso corporeo e il grasso in eccesso – non sono indicati per le persone che soffrono di ipertensione).



## Conclusioni

Il Comitato Olimpico Internazionale, qualche anno fa, riconobbe i benefici degli integratori, ma al tempo stesso affermò che: «*Gli integratori devono essere utilizzati secondo le raccomandazioni esistenti e sotto la supervisione di un professionista ben informato*»<sup>175</sup>.

Come ogni altro prodotto che sia assunto, gli integratori non vanno presi indiscriminatamente.

L'integratore dovrebbe essere visto come un complemento all'alimentazione e potenziali effetti nocivi possono sorgere qualora senza una carenza dimostrata di un particolare nutriente il consumatore ne faccia comunque uso.

Tuttora, anche per le attività sportive, in più di un caso non ci sono evidenze forti per l'uso di determinati integratori.

È auspicabile, quindi, una revisione delle caratteristiche di efficacia per ogni integratore immesso in commercio ex novo e anche per quelli di utilizzo già consolidato, con la speranza di approfondire anche l'aspetto della sicurezza per evitare la comparsa di potenziali effetti negativi dovuti all'utilizzo di tali prodotti.





## Riferimenti bibliografici

1. Centro studi e statistiche di Avedisco, 2017.
  - 1a. Indagine GfK - Eurisko per FederSalus, 2017.
  - 1b. Boroujerdi, S. S., Rahimi, R.: *The apoptotic response to resistance exercise with different intensities in athletes*. Sports Med., 64: 31, 2011.
  - 1c. Vitulli, P., et al.: *Exercise training and aging*. G. Gerontol., 60: 172, 2012.
2. Decreto Legislativo n° 169 del 2004: "Attuazione della Direttiva 2002/46/CE relativa agli integratori alimentari" pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 164 del 15 luglio 2004.
3. Direttiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 10 giugno 2002 per il ravvicinamento delle Legislazioni degli Stati membri relative agli integratori alimentari.
4. Decreto legislativo n° 109 del 1992 Attuazione delle Direttive n. 89/395/CEE e n. 89/396/CEE concernenti l'etichettatura, la presentazione e la pubblicità dei prodotti alimentari pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 39 del 17 febbraio 1992.
5. Direttiva 1989/395/CE del Consiglio, del 14 giugno 1989, che modifica la Direttiva 79/112/CEE relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri concernenti l'etichettatura e la presentazione dei prodotti alimentari destinati al consumatore finale, nonché la relativa pubblicità.
6. Direttiva 1989/396/CE del Consiglio, del 14 giugno 1989, relativa alle diciture o marche che consentono di identificare la partita alla quale appartiene una derrata alimentare.
7. Direttiva 2002/86/CE della Commissione, del 6 novembre 2002, recante modifica della Direttiva 2001/101/CE per quanto concerne il termine a partire da cui sono vietati gli scambi di prodotti non conformi alla Direttiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio.

8. Grunewald, K., Bailey, R.: *Commercially marketed supplements for bodybuilding athletes*. Sports Med., 15: 90, 1993.
9. Fogelholm, G.M., et al.: *Low-dose amino acid supplementation: no effects on serum human growth hormone and insulin in male weight lifters*. Int. Sports Nutr., 3: 290, 1993.
10. Lambert, M.I., et al.: *Failure of commercial oral amino acid supplements to increase serum growth hormone concentrations in male body-builders*. Int. Sports Nutr., 3: 298, 1993.
11. Suminski, R., et al.: *The effect of amino acid ingestion and resistance exercise on growth hormone responses in young males*. Med. Sci. Sports Exerc., 25: 77, 1993.
12. Bucci, L., et al.: *Ornithine supplementation and insulin release in bodybuilders*. Int. Sports Nutr., 2: 287, 1992.
13. Fogelholm, G.M., et al.: *Low-dose amino acid supplementation: no effects on serum human growth hormone and insulin in male weight lifters*. Int. Sports Nutr., 3: 290, 1993.
14. Fleck, S.J., et al.: *Anaerobic power effects of an amino acid supplement containing no branched amino acids in elite competitive athletes*. Strength Cond. Res., 9: 132, 1995.
15. Stensrud, T., et al.: *L-Tryptophan supplementation does not improve running performance*. Int. Sports Med., 13: 481, 1992.
16. Fry, A., et al.: *Endocrine and performance responses to high volume training and amino acid supplementation in elite junior weightlifters*. Int. Sports Nutr., 3: 306, 1993.
17. Maher, T.J.: *Safety concerns regarding supplemental amino acids: results of a study*. In *Food Components to Enhance Performance*. Marriott, B.M. (Ed). Committee on Military Nutrition Research. National Academy Press: Washington, D.C., 1994.
18. Jäger, R., et al.: *International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise*. J. Int. Soc. Sports Nutr. 14: 20, 2017.  
18a. Portero, P., Gomez-Merino, D.: *Stanchezza e motilità*. EMC - Medicina Riabilitativa, 20: 1, 2013.
19. Mitchell, C. J., et al.: *Minimal dose of milk protein concentrate to enhance the anabolic signalling response to a single bout of resistance exercise; a randomised controlled trial*. J. Int. Soc. Sports Nutr. 14: 17, 2017.

20. Dale, M. J., et al.: *No Effect of a Whey Growth Factor Extract during Resistance Training on Strength, Body Composition, or Hypertrophic Gene Expression in Resistance-Trained Young Men.*  
J. Sports Sci. Med. 16: 230, 2017.
21. Chandler, R.M., et al.: *Dietary supplements affect the anabolic hormones after weight-training exercise.* J. Appl. Physiol., 76: 839, 1994.
22. Roy, B.D., et al.: *Effect of glucose supplement timing on protein metabolism after resistance training.* J. Appl. Physiol., 82: 1882, 1997.
23. Volek, J.S., et al.: *Testosterone and cortisol in relationship to dietary nutrients and resistance exercise.* J. Appl. Physiol., 82: 49, 1997.
24. Häkkinen, K., et al.: *Diet and sex hormones in healthy men.*  
J. Steroid Biochem., 20: 459, 1984.
25. Raben, A.B., et al.: *Serum sex hormones and endurance performance after a lacto-ovo-vegetarian and mixed diet.* Med. Sci. Sports Exerc., 24: 1290, 1992.
26. Reed, M.J., et al.: *Dietary lipids: an additional regulator of plasma levels of sex hormone binding globulin.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 64: 1083, 1987.
27. Tegelman, R., et al.: *Effects of a diet regimen on pituitary and steroid hormones in male ice hockey players.* Int. J. Sports Med., 13: 424, 1992.
28. Emken, E.A.: *Metabolism of dietary stearic acid relative to other fatty acids in human subjects.* Am. J. Clin. Nutr., 60: 1023, 1994.
29. Kiens, B., Lithell, H.: *Lipoprotein metabolism influenced by training induced changes in human skeletal muscle.* J. Clin. Invest., 83: 558, 1989.
30. Massicotte, D., et al.: *Exogenous 13C lipids and 13C glucose oxidized during prolonged exercise in man.* Med. Sci. Sports Exerc., 2: 52, 1990.
31. Massicotte, D., et al.: *Oxidation of exogenous medium-chain free fatty acids during prolonged exercise: comparison with glucose.*  
J. Appl. Physiol., 73: 1334, 1992.
32. Décombaz, J., et al.: *Energy metabolism of medium-chained triglycerides versus carbohydrates during exercise.* Eur. J. Appl. Physiol., 52: 9, 1983.
33. Ivy, J.L., et al.: *Contribution of medium and long chain triglyceride intake to energy metabolism during prolonged exercise.* Int. J. Sports Med., 1: 15, 1980.
34. Jeukendrup, A.E., et al.: *Metabolic availability of medium-chain triglycerides coingested with carbohydrate during prolonged exercise.*  
J. Appl. Physiol., 79: 756, 1995.
35. Van Zyl, C.G., et al.: *Effects of medium-chain triglyceride ingestion on fuel metabolism and cycling performance.* J. Appl. Physiol., 80: 2217, 1996.

36. Jeukendrup, A.E., et al.: *Effect of medium-chain triacylglycerol and carbohydrate ingestion during exercise on substrate utilization and subsequent cycling performance*. Am. J. Clin. Nutr., 67: 397, 1998.
37. Jeukendrup, A.E., et al.: *Effect of endogenous carbohydrate availability on oral-medium chain triglyceride oxidation during prolonged exercise*. J. Appl. Physiol., 80: 949, 1996.
- 37a. Giampietro, M.: *Integratori, doping e...altro nel giovane sportivo*. Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza, 5: 79, 2007.
38. Lyons, T.P., et al.: *Effects of glycerol-induced hyperhydration prior to exercise in the heat on sweating and core temperature*. Med. Sci. Sports Exerc., 22: 477, 1990.
39. Latzka, W.A., et al.: *Hyperhydration: tolerance and cardiovascular effects during uncompensable heat stress*. J. Appl. Physiol., 84: 1858, 1998.
40. Indner, W.J., et al.: *The effect of glycerol and desmopressin on exercise performance of triathletes*. Med. Sci. Sports Exerc., 30: 1263, 1998.
41. Murray, R., et al.: *Physiological responses to glycerol ingestion during exercise*. J. Appl. Physiol., 71: 144, 1991.
42. Noakes, T.: *Hyponatremia in distance runners: fluid and sodium balance during exercise*. Curr. Sports Med. Rep., 1: 197, 2002.
43. Rolston, D.D., et al.: *Evaluation of the efficacy of oral rehydration solutions using human whole gut perfusion*. Gut, 31: 1115, 1990.
44. Shi, X., Gisolfi, C.V.: *Fluid and carbohydrate replacement during intermittent exercise*. Sports Med., 25: 157, 1998.
45. Shi, X., et al.: *Effects of carbohydrate type and concentration and solution osmolality on water absorption*. Med. Sci. Sports Exerc., 27: 1607, 1995.
46. Gisolfi, C.V., et al.: *Effect of sodium concentration in a carbohydrate-electrolyte solution on intestinal absorption*. Med. Sci. Sports Exerc., 27: 1414, 1995.
47. Bailey, R.L., et al.: *Examination of vitamin intakes among US adults by dietary supplement use*. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 112: 657, 2012.
48. Fortmann, S.P., et al.: *Vitamin and Mineral Supplements in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the US Prevention Services Task Force*. Ann. Intern. Med., 159: 824, 2013.

49. Gandini, S., et al.: *Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients*. Eur. J. Cancer., 36: 636, 2000.
50. FAQ su acido folico e folati – Istituto Superiore di Sanità, 2017.
51. Lykkesfeldt, J., et al.: *Ascorbate is depleted by smoking and repleted by moderate supplementation: a study in male smokers and nonsmokers with matched dietary antioxidant intakes*. Am. J. Clin. Nutr., 71: 530, 2000.
52. Afkhami-Ardekani, M., et al.: *Effect of vitamin C on blood glucose, serum lipids & serum insulin in type 2 diabetes patients*. Indian J. Med. Res., 126: 471, 2007.
53. Cook, N.R., et al.: *A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study*. Arch. Intern. Med., 167: 1610, 2007.
54. Laight, D.W., et al.: *Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction*. Cardiovasc. Res., 47: 457, 2000.
55. Cheung, M.C., et al.: *Antioxidant supplements block the response of HDL to simvastatin-niacin therapy in patients with coronary artery disease and low HDL*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 21: 1320, 2001.
56. Nielsen, F.: *Facts and fallacies about boron*. Nutrition Today, 27: 6, 1992.
57. Almada, A., et al.: *Effects of ingesting a nutritional supplement containing chromium picolinate & boron on body composition during resistance training*. FASEB J., 9: 1015, 1995.
58. LeFavi, R.G., et al.: *Efficacy of chromium supplementation in athletes: emphasis on anabolism*. Int. J. Sports Nutr., 2: 111, 1992.
59. Evans, G.W.: *The effect of chromium picolinate on insulin controlled parameters in humans*. Int. J. Biosoc. Med. Res., 11: 163, 1969.
60. Hasten, D.L., et al.: *Effects of chromium picolinate on beginning weight training students*. Int. J. Sports Nutr., 2: 343, 1992.
61. Hallmark, M.A., et al.: *Effects of chromium and resistive training on muscle strength and body composition*. Med. Sci. Sports Exerc., 28: 139, 1996.
62. Walker, L.S., et al.: *Chromium picolinate effects on body composition and muscular performance in wrestlers*. Med. Sci. Sports Exerc., 30: 1730, 1998.
63. Grant, K.E., et al.: *Chromium and exercise training: effect on obese women*. Med. Sci. Sports Exerc., 29: 992, 1997.

64. Kaats, G.R., et al.: *A randomized, double-masked, placebo-controlled study of the effects of chromium picolinate supplementation on body composition: A replication and extension of a previous study.* Curr. Ther. Res., 57: 747, 1998.
65. Gomes Rezende, M., et al.: *“Considerações sobre cromo, insulina e exercício físico.”* Revista Brasileira de Medicina do Esporte, 11: 262, 2005.
66. Campbell, W.W., et al.: *Chromium picolinate supplementation and resistive training by older men: effects on iron-status and hematologic indexes.* Am. J. Clin. Nutr., 66: 944, 1997.
67. Cohen, N., et al.: *Oral vanadyl sulfate improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.* J. Clin. Invest., 95: 2501, 1995.
68. Yuen, V.G., et al.: *Comparison of the glucose-lowering properties of vanadyl sulfate and bis (maltolato) oxovanadium (IV) following acute and chronic administration.* Can. J. Physiol. Pharmacol., 73: 55, 1995.
69. Cam, M.C., et al.: *Mechanism of Vanadium action: insulin-mimetic or insulin-enhancing agent?* Can. J. Physiol. Pharmacol., 78: 829, 2000.
70. Poucheret, P.: *Vanadium et diabete: effets pancreatiques et insulinomimetiques peripheriques.* Ann. Pharm. Fr., 58: 351, 2000.
71. Marfaing-Jallat, P., Penicaud L.: *Effect of vanadium on regional brain glucose utilization in rats.* Physiol. Behav., 54: 407, 1993.
72. Kiersztan, A. et al.: *Inhibition of gluconeogenesis by vanadium and metformin in kidney-cortex tubules isolated from control and diabetic rabbits.* Biochem. Pharmacol., 63: 1371, 2002.
73. Dietary and Herbal Supplements database – National Institute of Health – U.S.A., 2017.
74. Hammarqvist, F., et al.: *Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in protein synthesis, and improves nitrogen balance.* Ann. Surg. 209: 455, 1989.
75. Solerte, S.B., et al.: *Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia.* The American Journal of Cardiology, 101: 69, 2008.
76. Floyd, M. et al.: *A new culture medium for human skin epithelial cells.* In Vitro, 16: 147, 1980.
77. Boehm, G. et al.: *Effect of Increasing Dietary Threonine Intakes on Amino Acid Metabolism of the Central Nervous System and Peripheral Tissues in Growing Rats.* Pediatric Research 44: 900, 1998.

78. Sanne, P.M., et al.: *No effects of Korean pine nut triacylglycerol on satiety and energy intake*. Nutr. Metab. (Lond.) 8: 79, 2011.
79. Szapary, P.O., et al.: *Guggulipid for the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial*. JAMA, 290: 765, 2003.
80. Nohr, L.A., et al.: *Resin from the mukul myrrh tree, guggul, can it be used for treating hypercholesterolemia? A randomized, controlled study*. Complement. Ther. Med., 17: 16, 2009.
81. Singh, B.B., et al.: *The effectiveness of Commiphora mukul for osteoarthritis of the knee: an outcomes study*. Altern. Ther. Health Med., 9: 74, 2003.
82. Sahni, S., et al.: *Guggulipid use in hyperlipidemia: case report and review of the literature*. Am. J. Health Syst. Pharm., 62: 1690, 2005.
83. Kawada, C., et al.: *Ingested hyaluronan moisturizes dry skin*. Nutr. Journal, 11: 13, 2014.
84. Oe, M., et al.: *Oral hyaluronan relieves knee pain: a review*. Nutr. Journal, 15: 11, 2015.
85. Huang, S.L., et al.: *Oral absorption of hyaluronic acid and phospholipids complexes in rats*. World J. Gastroenterol., 13: 945, 2007.
86. Jiang, Q., et al.: *Study on absorption of hyaluronic acid after an oral administration in rats*. Chinese Pharmaceutical Journal, 23, 2005.
87. Jiang, Q., et al.: *Progress in Oral Administration of Hyaluronic Acid*. Chinese Pharmaceutical Journal, 10: 729, 2006.
88. Kumar, S., et al.: *A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis*. J. Sci. Food Agric., 95: 702, 2015.
89. Clark, K.L., et al.: *24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain*. Curr. Med. Res. Opin., 24: 1485, 2008.
90. Olson, G.B., et al.: *The effects of collagen hydrolysate on symptoms of chronic fibromyalgia and temporomandibular joint pain*. Cranio, 18: 135, 2000.
91. Bello, A.E., et al.: *Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature*. Curr. Med. Res. Opin., 22: 2221, 2006.
92. Lahm, A., et al.: *Changes in content and synthesis of collagen types and proteoglycans in osteoarthritis of the knee joint and comparison of quantitative analysis with Photoshop-based image analysis*. Arch. Orthop. Trauma Surg., 130: 557, 2010.

93. Brien, S., et al.: *Meta-Analysis of the Related Nutritional Supplements Dimethyl Sulfoxide and Methylsulfonylmethane in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee.*  
Evid. Based Complement. Alternat. Med. 528403, 2011.
94. Ameye, L.G., et al.: *Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence.*  
Arthritis Res. Ther., 8: 127, 2006.
95. Debbi, E.M., et al.: *Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study.*  
BMC Complement. Altern. Med., 11: 50, 2011.
96. Davis, J.M., et al.: *Fluid availability of sports drinks differing in carbohydrate type and concentration.*  
Am. J. Clin. Nutr., 51: 1054, 1990.
97. Pannoni, N.: *"The Effect of Various Carbohydrate Supplements on Postprandial Blood Glucose Response in Female Soccer Players".*  
Graduate Theses and Dissertations. University of South Florida, 2011.
98. Fisher-Wellman, K.H., et al.: *Lack of effect of a high-calorie dextrose or maltodextrin meal on postprandial oxidative stress in healthy young men.*  
Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab., 20: 393, 2010.
99. Jeukendrup, A.: *A Step towards personalized sports nutrition: Carbohydrate Intake during Exercise.*  
Sports Medicine, 44: 25, 2014.
100. Seiple, R.S., et al.: *Gastric-emptying characteristics of two glucose polymer-electrolyte solutions.*  
Medicine & Science in Sports & Exercise, 15: 366, 1983.
101. Gisolfi, C.V., et al.: *Intestinal water absorption from select carbohydrate solutions in humans.*  
Journal of Applied Physiology, 73: 2142, 1992.
102. Cerretelli, R., Marconi, C.: *L-carnitine supplementation in human. The effects on physical performance.* Int. J. Sports Med., 11: 1, 1990.
103. Hulsmann, W.C., Dubelaar, M.L.: *Carnitine requirement of endothelial and smooth muscle cells in imminent ischemia.* Mol. Cell. Biochem., 116: 125, 1992.
104. Siliprandi, N., et al.: *Metabolic changes induced by maximal exercise in human subjects following L-carnitine administration.*  
Biochem. Biophys. Acta, 1034: 17, 1990.



105. Constantin-Teodosiu, D., et al.: *Carnitine metabolism in human muscle fiber types during submaximal dynamic exercise.*  
J. Appl. Physiol, 80: 1061, 1996.
106. Trappe, S.W., et al.: *The effects of L-carnitine supplementation on performance during swimming.* Int. J. Sports Med., 15: 191, 1994.
107. Brass, E.P., et al.: *Effect of intravenous L-carnitine on carnitine homeostasis and fuel metabolism during exercise in humans.*  
Clin. Pharmacol. Ther., 55: 681, 1994.
108. Colombani, R., et al.: *Effects of L-carnitine supplementation on physical performance and energy metabolism of endurance-trained athletes - A double-blind crossover field study.* Eur. J. Appl. Physiol., 73: 434, 1996.
109. Heinonen, O.J.: *Carnitine and physical exercise.*  
Sports Med., 22: 109, 1996.
110. Ransone, J.W., Lefavi, R.G.: *The effects of dietary L-carnitine on anaerobic exercise lactate in elite male athletes.* Strength Cond. Res., 11: 4, 1997.
111. Vukovich, M.D., et al.: *Carnitine supplementation: effect on muscle carnitine and glycogen content during exercise.*  
Med. Sci. Sports Exerc., 26: 1122, 1994.
112. Wagenmakers, A.J.: *L-carnitine supplementation and performance in man.*  
Advances in Nutrition and Top Sport. 32. Brouns, F. (Ed). Basel: Karger, 1991.
113. Starling, R.D., et al.: *Relationships between muscle carnitine, age and oxidative status.* Eur. J. Appl. Physiol., 71: 143, 1995.
114. Décombaz, J., et al.: *Muscle carnitine after strenuous endurance exercise.*  
J. Appl. Physiol., 72: 423, 1992.
115. Janssen, G., et al.: *Muscle carnitine level in endurance training and running a marathon.* Int. J. Sports Med., 10: S153, 1989.
116. Oyono-Enguelle, S., et al.: *Prolonged submaximal exercise and L-carnitine in humans.* Eur. J. Appl. Physiol., 58: 53, 1988.
117. Wyss, V., et al.: *Effects of L-carnitine administration on V<sub>O2</sub>max and the aerobic-anaerobic threshold in normoxia and acute hypoxia.*  
Eur. J. Appl. Physiol., 60: 1, 1990.
118. Hulsmann, W.C., Dubelaar, M.L.: *Carnitine requirement of endothelial and smooth muscle cells in imminent ischemia.* Mol. Cell. Biochem., 116: 125, 1992.
119. Giamberardino, M.A., et al.: *Effect of prolonged L-carnitine administration on delayed muscle pain and CK release after eccentric effort.*  
Int. J. Sports Med., 17, 320, 1996.

120. Woodhouse, M., et al.: *The effects of varying doses of orally ingested bee pollen extract upon selected performance variables.*  
Athletic Training, 22: 26, 1987.
121. Chandler, J., Hawkins, J.: *The effect of bee pollen on physiological performance.*  
Int. J. Biosoc. Res., 6: 107, 1984.
122. Braun, B., et al.: *The effect of coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation on exercise performance, V<sub>O2</sub> max, and lipid peroxidation in trained cyclists.*  
Int. J. Sport Nutr., 1: 353, 1991.
123. Roberts, J.: *The effect of coenzyme Q<sub>10</sub> on exercise performance.*  
Med. Sci. Sports Exerc, 22: 87, 1990.
124. Snider, I.P., et al.: *Effects of coenzyme athletic performance system as an ergogenic aid on endurance performance to exhaustion.*  
Int. J. Sports Nutr., 2: 272, 1992.
125. Zuliani, U., et al.: *The influence of ubiquinone (CoQ10) on the metabolic response to work.* J. Sports Med. Phys. Fitness, 29: 57, 1989.
126. Malm, C., et al.: *Supplementation with ubiquinone-10 causes cellular damage during intense exercise.* Acta Physiol. Scand., 157: 511, 1996.
127. Greenhaff, P.L.: *Creatine and its application as an ergogenic aid.*  
Int. J. Sports Nutr., 5: S100, 1995.
128. Harris, R.K., et al.: *Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation.* Clin. Sci., 83: 367, 1992.
129. Hultman, E., et al.: *Muscle creatine loading in men.*  
J. Appl. Phys. Biol., 81: 232, 1996.
130. Maughan, R.J.: *Creatine supplementation and exercise performance.*  
Int. J. Sport Nutr., 5: 94, 1995.
131. Casey, A., et al.: *Metabolic response of type I and II muscle fibers during repeated bouts of maximal exercise in humans.* Am. J. Physiol., 271: 38, 1996.
132. Bogandis, G.C., et al.: *Contribution of phosphocreatine and aerobic-metabolism to energy supply during repeated sprint exercise.*  
J. Appl. Physiol., 80: 876, 1996.
133. Trump, M.E., et al.: *Importance of muscle phosphocreatine during intermittent maximal cycling.* J. Appl. Physiol., 80: 1574, 1996.
134. Casey, A., et al.: *Creatine ingestion favorably affects performance and muscle metabolism during maximal exercise in humans.*  
Am. J. Physiol., 271: 31, 1996.
135. Greenhaff, P.L., et al.: *Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis.* Am. J. Physiol., 266: 725, 1994.

136. Kreider, R.B., et al.: *Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance.*  
Med. Sci. Sports Exerc., 30: 73, 1998.
137. Volek, J.S., Kraemer, W.J.: *Creatine supplementation: its effect on human muscular performance and body composition.*  
Strength Cond. Res., 10: 200, 1996.
138. Balsom, P.D., et al.: *Creatine supplementation and dynamic high-intensity intermittent exercise.* Scand. J. Med. Sci. Sports, 3: 143, 1993.
139. Balsom, P.D., et al.: *Creatine supplementation per se does not enhance endurance exercise performance.* Acta Physiol. Scand., 149: 521, 1993.
140. Green, A.L., et al.: *The influence of oral creatine supplementation on metabolism during sub-maximal incremental tread-mill exercise.*  
Proc. Nutr. Soc., 53: 84, 1993.
141. Volek, J.S., et al.: *Response of testosterone and cortisol concentrations to high-intensity resistance exercise following creatine monohydrate supplementation.* J. Strength Cond. Res., 10: 292, 1996.
142. Balsom, P.D., et al.: *Creatine in humans with special reference to creatine supplementation.* Sports Med., 18: 268, 1994.
- 143) Earnest, C.P., et al.: *The effect of creatine monohydrate ingestion on anaerobic power indices, muscular strength and body composition.*  
Acta Physiol. Scand., 153: 207, 1995.
144. Mujika, I., et al.: *Creatine supplementation does not improve sprint performance in competitive swimmers.* Med. Sci. Sports Exerc, 28: 1435, 1996.
145. Green, A.L., et al.: *Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans.*  
Am. J. Physiol., 271, 821, 1996.
146. Vandenberghe, K., et al.: *Caffeine counteracts the ergogenic action of creatine loading.* J. Appl. Physiol., 80: 452, 1996.
147. Burke, L.M., et al.: *Oral creatine supplementation does not improve sprint performance in elite swimmers.* Med. Sci. Sports Exerc, 27: 146, 1995.
148. Redondo, D., et al.: *The effect of oral creatine monohydrate supplementation on running velocity.* Med. Sci. Sports Exerc, 26: 23, 1994.
149. DeVerdier, C.H., Westman, M.: *Intravenous infusion of inosine in man: effect of erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate concentration and on blood oxygen affinity.* Scand. J. Clin. Lab. Invest., 32: 205, 1973.
150. Czarnecki, W., et al.: *Inosine - a natural modulator of contractility and myocardial blood flow in the ischemic heart?* Am. Heart J., 124: 1446, 1992.

151. Smiseth, O.A., et al.: *Inosine causing insulin release and increased myocardial uptake of carbohydrate relative to free fatty acids in dogs.*  
Clin. Physiol., 9: 27, 1989.
152. Starling, R.D., et al.: *Effect of inosine supplementation on aerobic and anaerobic cycling performance.* Med. Sci. Sports Exerc, 28: 1193, 1996.
153. Steen, S.N.: *Precontest techniques of a male bodybuilder.*  
Int. Sports Nutr., 1: 69, 1991.
154. Stanko, R.T., et al.: *Enhancement of arm-exercise endurance capacity with dihydroxyacetone and pyruvate.* J. Appl. Physiol., 68: 119, 1990.
155. Stanko, R.T., et al.: *Enhanced leg-exercise endurance with a high-carbohydrate diet and dihydroxyacetone and pyruvate.*  
J. Appl. Physiol., 69: 1651, 1990.
156. Robertson, R.J., et al.: *Blood glucose extraction as a mediator of perceived exertion during prolonged exercise.* Eur. J. Appl. Physiol., 61: 100, 1990.
157. Ivy, J.L.: *Effect of pyruvate and hydroxyacetone on metabolism and aerobic endurance capacity.* Med. Sci. Sports Exerc, 6: 837, 1998.
158. Menniti-Ippolito, F.: *Reazioni avverse da prodotti di origine naturale: il sistema di sorveglianza – Corso di aggiornamento ISS sulle problematiche durante le attività di FV, ISS di Roma, 29 maggio 2017.*
159. WHO Guidelines “*Safety monitoring of herbal medicines in Pharmacovigilance systems*”, 2004.
160. Mazzanti, G., et al.: *Hepatotoxicity from green tea: a review from the literature and two unpublished cases.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 65: 331, 2009.
161. Gallo, E., et al.: *Anything to declare? Possible risks for patient’s health resulting from undeclared plants in herbal supplements.*  
Br. J. Clin. Pharmacol. 73: 482, 2011.
162. Vitalone, A., et al.: *Suspected adverse reactions associated with herbal products used for weight loss: a case series reported to the Italian National Institute of Health.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 67: 215, 2011.
163. Mazzanti, G., et al.: *Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system.*  
British Journal of Clinical Pharmacology; 83: 894, 2017.
164. Decreto 9 luglio 2012: *Disciplina dell’impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali.* (G.U. 21-7-2012 Serie generale n. 169), che affianca e integra il Decreto Legislativo 21 maggio 2004, n. 169 di attuazione della Direttiva Europea sugli integratori alimentari (2002/46/CE).

165. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment, 2017.
166. Actis, G.C., et al.: *Fatal liver failure following food supplements during chronic treatment with montelukast*.  
Digestive and liver disease 39: 953, 2007.
167. Skibska, B., Goraca, A.: *The protective effect of lipoic acid on selected cardiovascular diseases caused by age-related oxidative stress*.  
Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 1, 2015.
168. Moon, H.S.: *Chemopreventive effects of alpha lipoic acid on obesity-related cancers*. Ann. Nutr. Metab. 68: 137, 2016.
169. Moura, F.A., et al.: *Lipoic Acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications*. Curr. Top. Med. Chem. 15: 458, 2015.
170. Gullo, D., et al.: *Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease) in European Caucasians taking  $\alpha$ -lipoic acid*.  
Clin. Endocrinol. (Oxf). 81: 204, 2014.
171. Uchigata, Y., et al.: *Insulin autoimmune disease (Hirata disease): epidemiology in Asia, including Japan*. Diabetol. Int. 1: 21, 2010.
172. Bergqvist-Karlsson, A., et al.: *Contact dermatitis to  $\alpha$ -lipoic acid in an anti-wrinkle cream*. Contact Dermatitis. 55: 56, 2006.
173. Andrade, R.J., et al.: *"Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists."*  
World J. Gastroenterol. 13: 329, 2007.
174. Nielsen, A.C.: *Indagine per Federsalus*, 2007.
175. Starling, S.: *International Olympic Committee: Food supplements can enhance athletic performance*, 2011.



## COLLANA MATERIALI E DOCUMENTI

1. La plastica nell'arte e per l'arte. I polimeri come materiali di base e di restauro per i beni culturali  
*a cura di Luigi Campanella, Alice Hansen, Ezio Martuscelli, Antonella Russo*
2. Museo di Merceologia, Sapienza Università di Roma. Catalogo ragionato degli strumenti scientifici / Museum of Commodity Science, Sapienza University of Rome. Catalogue Raisonné of scientific instruments  
*Małgorzata Biniecka, Patrizia Falconi, Raffaella Preti*
3. Video didattico sull'uso interattivo del TAM-2  
*Federica Micale, Irene Bracone, Maria Antonietta Pinto*
4. Video didattico sull'uso interattivo del TAM-3  
*Federica Micale e Maria Antonietta Pinto*
5. Utilización interactiva del THAM-2  
*Pilar Núñez Delgado y María Santamarina Sancho*
6. Utilización interactiva del THAM-3  
Video didáctico sobre un grupo de discusión  
*Jon Ander Merino y David Lasagabaster*
7. Utilisation interactive du THAM-3  
Vidéo didactique à partir d'items du THAM-3  
*Isabelle Monette & Sonia El Euch*
8. Tham-2 test de habilidades metalingüísticas nº 2 (9-14 años)  
*Pilar Núñez Delgado y Maria Antonietta Pinto*
9. The "MATEL" Project: Research Results  
*edited by Maria Antonietta Pinto*
10. Metalinguistic Exercises as Classroom Activities  
*edited by Maria Antonietta Pinto*
11. Turismo poliedrico  
Un brainstorming sulle nuove opportunità di sviluppo turistico  
*a cura di Marco Brogna*
12. I Teatri Antichi del Mediterraneo come esperienza di rilievo integrato  
The Ancient Theatres of the Mediterranean as integrated survey experience  
*Carlo Bianchini, Carlo Inglese, Alfonso Ippolito*
13. Impostare e gestire in salute e sicurezza le attività di un laboratorio chimico  
Quaderno informativo N. 03  
*Leandro Casini, Roberta Curini, Emiliano Rapiti, Emanuela Petruccelli*

14. La gestione delle emergenze in un laboratorio chimico  
Quaderno informativo N. 19  
*Leandro Casini, Roberta Curini, Emiliano Rapiti*
15. I Maestri del Bisso, della Seta, del Lino / The Masters of Byssus, Silk and Linen  
*a cura di Małgorzata Binięcka*
16. Tecniche di massimazione delle sentenze  
*Loredana Nazzicone*
17. Tenebra luminosissima  
Sant'Ivo alla sapienza tra fede e ragione  
Riflessioni su una ipotesi generativa  
*Luca Ribichini*
18. Laura Gori  
L'opera scientifica  
*a cura di Laura Pezza, Francesca Pitolli, Elisabetta Santi*
19. Proposte per l'attuazione della delega penitenziaria  
*a cura di Glauco Giostra e Pasquale Bronzo*
20. Riflessioni sulla crisi libica del 2011  
Guerra, economia e migrazioni  
*a cura di Luca Micheletta*
21. Fondamenti della geografia economica  
Basi teoriche e metodologiche per lo studio dei sistemi territoriali  
*Attilio Celant*
22. Diritto e sistema dromocratico  
Hayek e Kelsen a confronto  
*Giovanna Petrocco*
23. Responsabilità degli enti da reato e mercati emergenti  
*a cura di Antonio Fiorella e Anna Salvina Valenzano*
24. Integratori nello sport e nelle normali attività: le evidenze e la sorveglianza  
*Luigi Bellante, Piero Chiappini, Paolo Onorati*





**N**elle comuni attività quotidiane e ancor di più per chi pratica sport è fondamentale alimentarsi in maniera bilanciata.

Integrare l'alimentazione ha un senso se si apporta un contributo a un fisico in buone condizioni generali, allenato, correttamente alimentato e con la giusta dose di riposo.

L'“Integratore” non viene concepito per la cura di determinate patologie, non è, quindi, un farmaco.

L'“Integratore” è piuttosto una tipologia di “alimento reso semplice”, che fornisce pochi e selezionati nutrienti ed energia all'organismo, con tempi di assimilazione ridotti, per cercare di ostacolare il declino energetico e prevenire le problematiche correlate a un'intensa attività sportiva.

In commercio vi sono moltissimi prodotti, differenti sotto vari aspetti, non ultimo per la loro finalità d'uso.

Infine, ogni momento dello sport (prima, durante e dopo l'attività fisica) va gestito con l'appropriato integratore, consentendo una pratica sportiva ottimale e un recupero ideale delle energie fisiologiche impiegate per allenarsi.

**Luigi Bellante**, direzione regionale salute e politiche sociali, area risorse farmaceutiche, Regione Lazio. Consulente attività di farmacovigilanza presso il Policlinico Umberto I di Roma e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma.

**Piero Chiappini**, dirigente sanitario biologo, – specialista in farmacologia clinica presso l'Università degli Studi di Roma “La Sapienza”.

**Paolo Onorati**, ricercatore confermato presso il Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia “V. Erspamer” – Università degli Studi di Roma “La Sapienza”.

ISBN: 978-88-9377-046-0



9 788893 770460

