IL MMG NELL' ALIMENTAZIONE E NELLE PATOLOGIE CORRELATE

Valutazione del rischio nutrizionale

STEFANO LORENZETTI
stefano.lorenzetti@iss.it

Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare
Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria
Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma

SIMPeSV
Società Italiana di Medicina di Prevenzione e degli Stili di Vita

14-15-16 Giugno 2012

Valutazione del rischio nutrizionale

?

Screening del rischio nutrizionale
http://www.salute.gov.it/dettaglio/pdPrimoPianoNew.jsp?id=302&sub=2&lang=it

La valutazione del rischio nutrizionale del paziente effettuata al momento del ricovero ed ai successivi monitoraggi **consente di contrastare l'instaurarsi di stati di malnutrizione e/o di correggere situazioni di malnutrizione precedenti.**
Strumenti efficaci nell'individuazione di soggetti a rischio di malnutrizione sono gli indici di malnutrizione integrati, che consentono una precoce valutazione del rischio nutrizionale, applicabili a diversi contesti (comunità, ospedale, popolazione anziana) e basati su evidenze validate.
E' comunque sempre necessario rilevare al momento dell'accettazione in reparto **statura e peso corporeo**, monitorarlo durante la degenza, valutare il **calo/incremento ponderale** negli ultimi 3-6 mesi, determinare l'introito alimentare secondo schemi codificati, valutando anche gli scarti dei pasti somministrati
Lo screening nutrizionale può essere utilizzato da infermieri, dietisti e medici all'ingresso in reparto; la procedura va eseguita da parte del personale sanitario del reparto di degenza entro le 48 ore dall'accettazione e ripetuta ogni 7 giorni, anche nei pazienti senza rischio di malnutrizione all'accettazione.

LINEE DI INDIRIZZO NAZIONALE PER LA RISTORAZIONE OSPEDALIERA E ASSISTENZIALE
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1435_allegato.pdf

Valutazione del rischio nutrizionale

?

Screening del rischio nutrizionale
http://www.salute.gov.it/dettaglio/pdPrimoPianoNew.jsp?id=302&sub=2&lang=it

La valutazione del rischio nutrizionale del paziente effettuata al momento del ricovero ed ai successivi monitoraggi **consente di contrastare l'instaurarsi di stati di malnutrizione e/o di correggere situazioni di malnutrizione precedenti.**
Strumenti efficaci nell'individuazione di soggetti a rischio di malnutrizione sono gli indici di malnutrizione integrati, che consentono una precoce valutazione del rischio nutrizionale, applicabili a diversi contesti (comunità, ospedale, popolazione anziana) e basati su evidenze validate.
E' comunque sempre necessario rilevare al momento dell'accettazione in reparto **statura e peso corporeo**, monitorarlo durante la degenza, valutare il **calo/incremento ponderale** negli ultimi 3-6 mesi, determinare l'introito alimentare secondo schemi codificati, valutando anche gli scarti dei pasti somministrati
Lo screening nutrizionale può essere utilizzato da infermieri, dietisti e medici all'ingresso in reparto; la procedura va eseguita da parte del personale sanitario del reparto di degenza entro le 48 ore dall'accettazione e ripetuta ogni 7 giorni, anche nei pazienti senza rischio di malnutrizione all'accettazione.

TAKE HOME MESSAGE 1: qualità nutrizionale al posto di quantità

IL MMG NELL' ALIMENTAZIONE E NELLE PATOLOGIE CORRELATE

SINOSSI

- Definizioni di macro-, micro- e non nutrienti
- Definizione di sostanze contaminanti ambientali e della dieta, di xenobiotici, di interferenti endocrini e di sostanze endocrinologicamente attive
- Fonti di esposizione alimentare alle sostanze contaminanti
- Principi generali di sicurezza alimentare secondo il principio della "farm to fork" ("dal campo alla tavola") e ruolo della Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA)
- La valutazione rischio-beneficio ed esempi di approcci sperimentali all'individuazione del rischio
- Interazione tra sostanze bioattive (macro-, micro- e non nutrienti) ed effetto matrice
- Definizioni e concetti base che distinguono dieta, fortificazione e supplementazione
- Integratori alimentari: sicurezza d'uso e necessità reali di impiego
- La problematica delle raccomandazioni nutrizionali e degli "health claims" (raccomandazioni salutistiche) su alimenti, alimenti funzionali e integratori alimentari
- Gli estratti botanici e gli ingredienti di origine vegetale come supplementi: gli interferenti endocrini di origine naturale come miscele

MACRO-, MICRO- E NON NUTRIENTI

ALIMENTI - componenti nutrizionali:

- **macro-nutrienti (carboidrati, lipidi e proteine);**
- **micro-nutrienti (vitamine, sali minerali).**

**** Carenze e/o eccessi nutrizionali di macro- e micro-nutrienti hanno ben noti effetti sulla salute umana e sono spesso associati a ben definite malattie.***

ALIMENTI - molecole biologicamente attive: (*bioactive compounds*) diverse dai micro-nutrienti e definite come non nutrienti (p.es. i fitoestrogeni/polifenoli)…

✓Potenziali effetti benefici sulla salute sono ampiamente reclamizzati

✓Assenza valutazione rischio-beneficio (supplementazione e fortificazione!)

3.2 Definitions of risk analysis terms related to food safety

FAO/WHO Expert Consultation, 1995

FOOD: Any substance, whether processed, semi-processed or raw which is intended for human consumption, including drinks, chewing gum and any substance which has been used in the manufacture, preparation or treatment of "food" but excluding cosmetics, tobacco and substances used only as drugs.

MACRO-, MICRO- E NON NUTRIENTI: MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

MICRO-NUTRIENTI

NON NUTRIENTI

CLASSE	COMPONENTE BIOATTIVA	FONTE ALIMENTARE
VITAMINE	Vitamin D	Dairy products
	Folic acid ; Vitamin A	Vegetables
	Vitamin E (-tocopherol)	Vegetable oils
	Ascorbic acid	Vegetables, fruits
MINERALI	Calcium	Dairy products, vegetables
	Selenium	Cereal grains, meat, fish
	Zinc	Meat, vegetables
CAROTENOIDI	Lycopene	Tomatoes
	Lutein	Dark green vegetables
	ß-Carotene	Orange-yellow vegetables
FLAVONOIDI	Genistein	Soybeans, soy products
	Resveratrol	Grapes, red wine
	Quercetin	Vegetables, fruits
	(-)-Epigallocatechin-3-gallate	Green tea
ISOTIOCIANATI	Allyl isothiocyanate	Cabbage
	Benzyl isothiocyanate	Garden cress
	Sulforaphane	Broccoli
	Indole-3-carbinol	Cruciferous vegetables
MONOTERPENI	D-Limonene	Citrus fruit oils
ACIDI FENOLICI	Curcumin	Turmeric, curry, mustard
	Caffeic acid	Fruits, coffee beans, soybeans
	Ferulic acid	Fruits, soybeans
	Chlorogenic acid	Fruits, coffee beans, soybeans

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

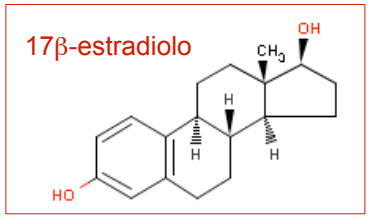
INTERFERENTI ENDOCRINI DI ORIGINE NATURALE

**" …any plant substance or metabolite
that induces biological responses in vertebrates
and can mimic or modulate the actions of endogenous oestrogens
usually by binding to estrogen receptors."**

(COT Report 2003 on Phytoestrogens and Health - UK Food Standard Agency)

FITOESTROGENI, FLAVONOIDI, POLIFENOLI: COSA SONO?

Quasi 9000 metaboliti secondari di piante vascolarizzate (e alcuni muschi) finora identificati come fitoestrogeni:

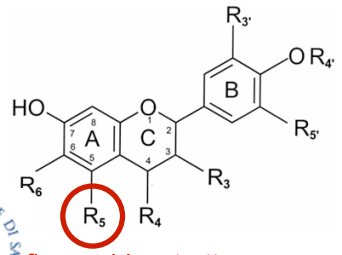


- per la loro struttura chimica estrogeno-simile;
- per la loro funzione di deboli estrogeno-simili o anti-estrogeni.

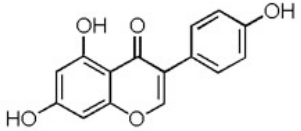
Sono composti chimici a struttura non steroidale, bi- o poli-fenolici, che si sono evoluti per regolare molte funzioni biologiche vegetali, in particolare quelle di risposta allo stress e di difesa da agenti esterni.

La classificazione più accreditata è la seguente:

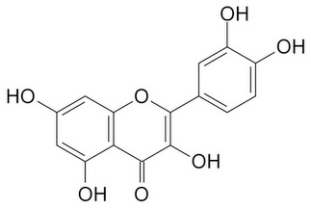
- FLAVONOIDI. Posseggono un anello aromatico "A" estrogeno-simile e due gruppi idrossili in posizione tale da fornire la corretta distanza di legame per l'interazione con i recettore estrogenici (ERα e ERβ).
  Comprendono isoflavoni, cumestani, flavonoidi prenilati.
- NON FLAVONOIDI.
  Comprendono i lignani.



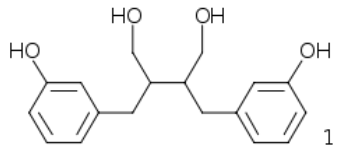
flavonoide, struttura generale



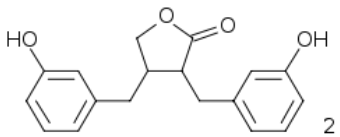
isoflavone (genisteina)



flavonolo (quercetina)



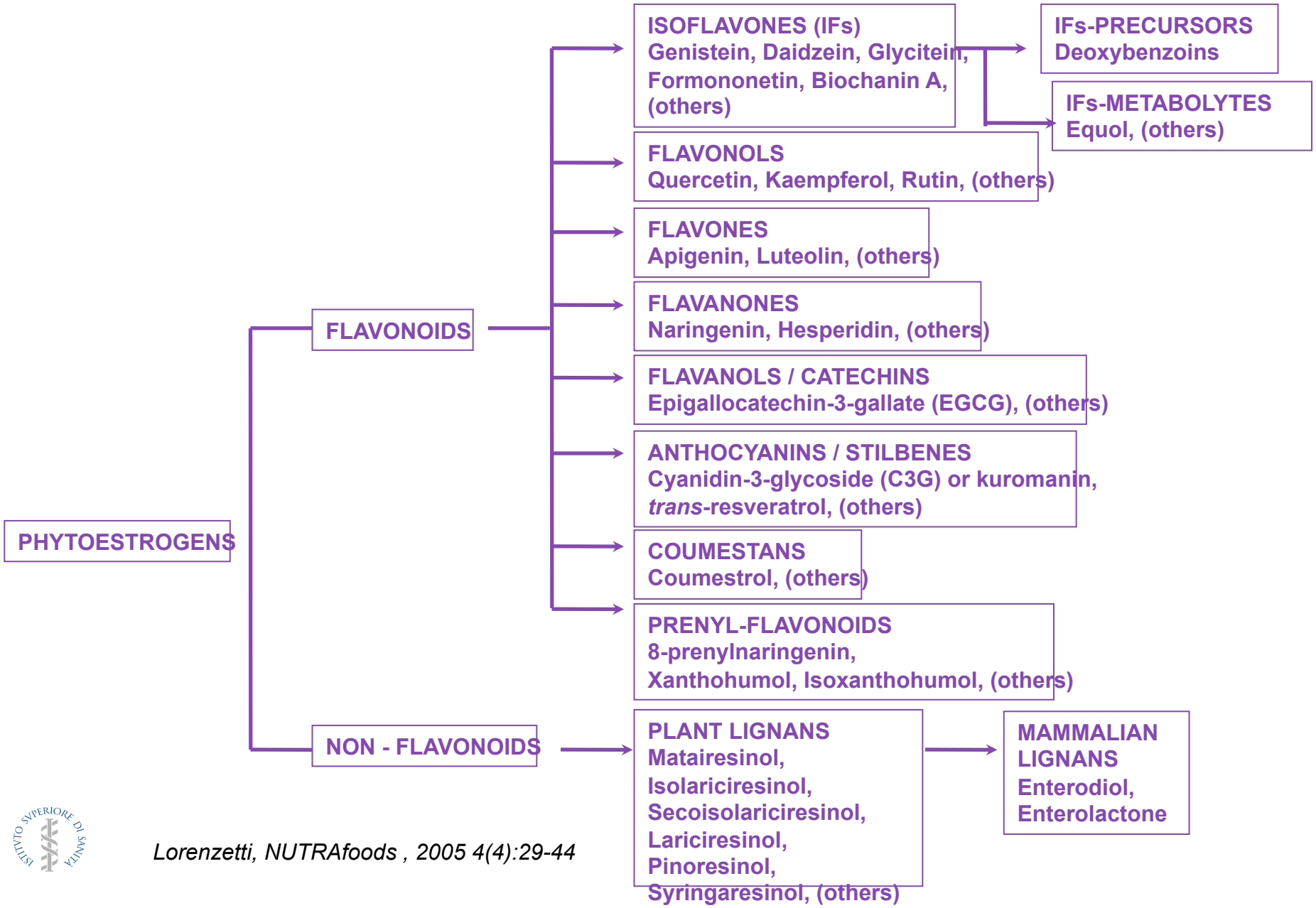
enterodiolo



enterolattone

lignani

CLASSIFICAZIONE DEI FITOESTROGENI



Lorenzetti, NUTRAfoods , 2005 4(4):29-44

INTERFERENTI ENDOCRINI DI ORIGINE INDUSTRIALE:
CONTAMINANTI AMBIENTALI E DELLA DIETA

XENO-ESTROGENI

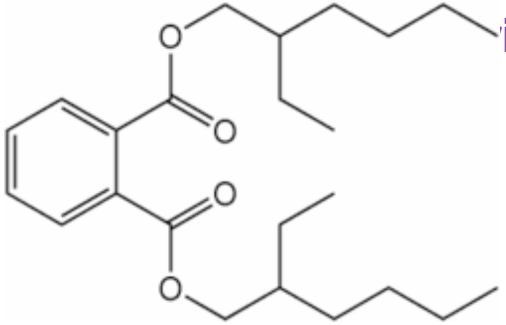
Sostanze di origine sintetica prodotte dall'industria agro-alimentare e chimica,
la cui introduzione nell'ambiente sarebbe responsabile, tra l'altro, di notevoli alterazioni dei meccanismi riproduttivi delle specie viventi (nell'uomo, TDS/testicular dysgenesis syndrome).

ALCUNI ESEMPI DI XENO-ESTROGENI

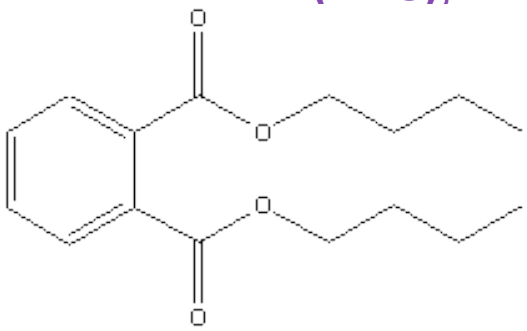
Esempi: **plasticizzanti:** **bispenol A / BPA; ftalati (DBP, DEHP) ERs, AR; PPARs**
insetticidi, fungicidi: **linuron, lindano, vinclozolina**
AR, ERs
diossine: **TCDD** **AhR**

- ✓ **La loro azione in realtà è spesso mediata da uno o più recettori nucleari (NRs),**

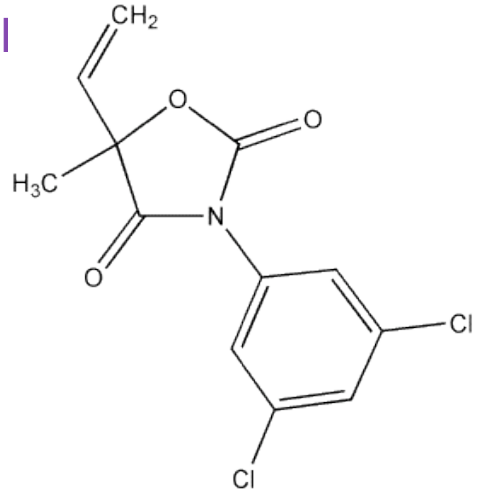
ia **ecettori per gl**



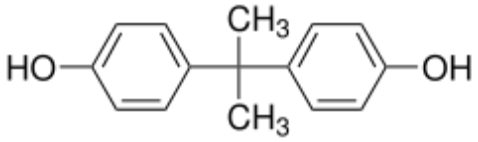
di-(2-ethylhexyl) ftalato
DEHP



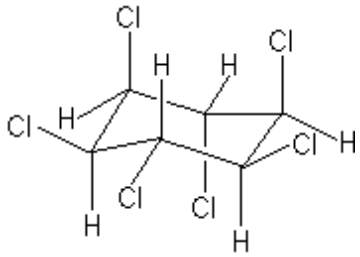
di-*n*-butyl ftalato
DBP



vinclozolina

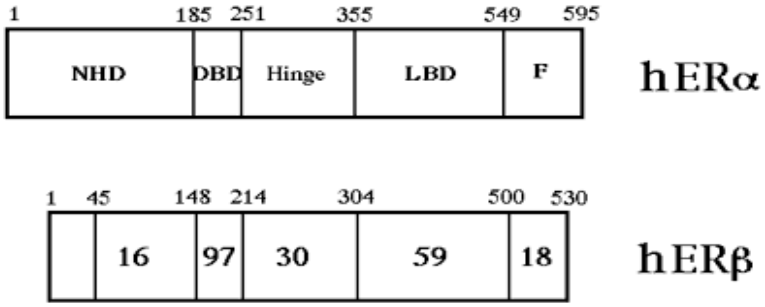


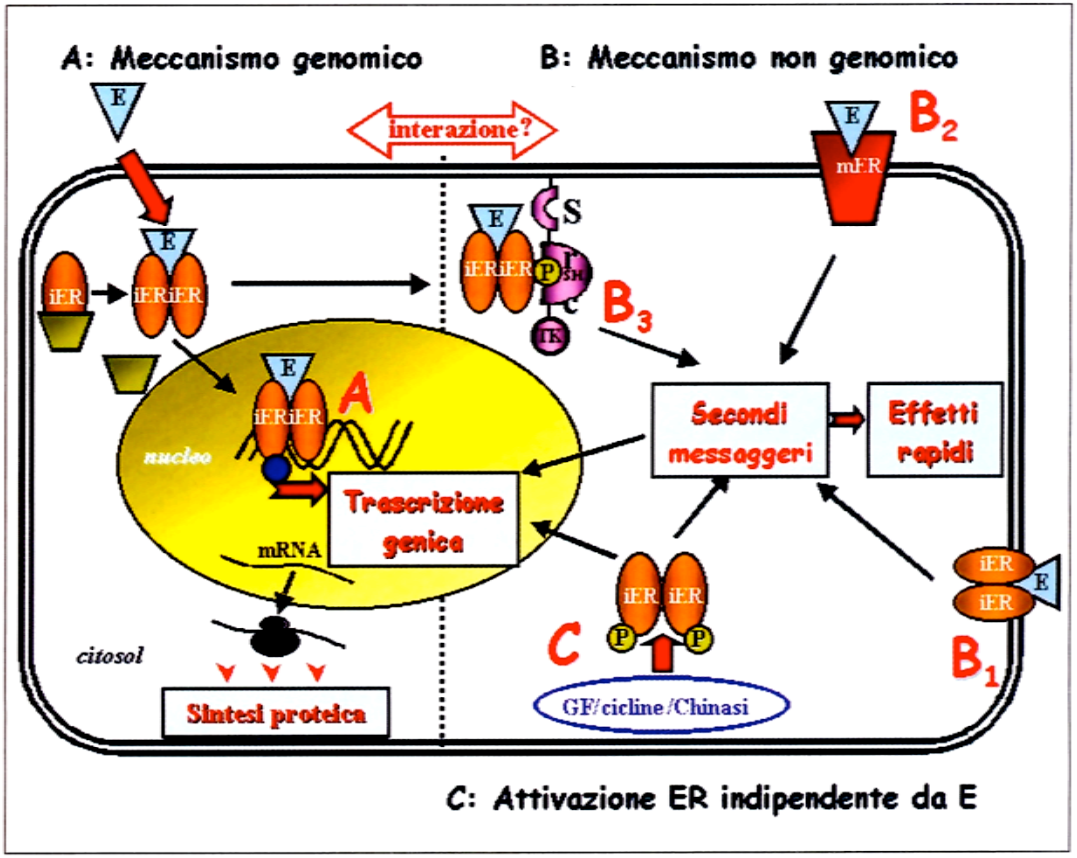
bisfenolo A / BPA



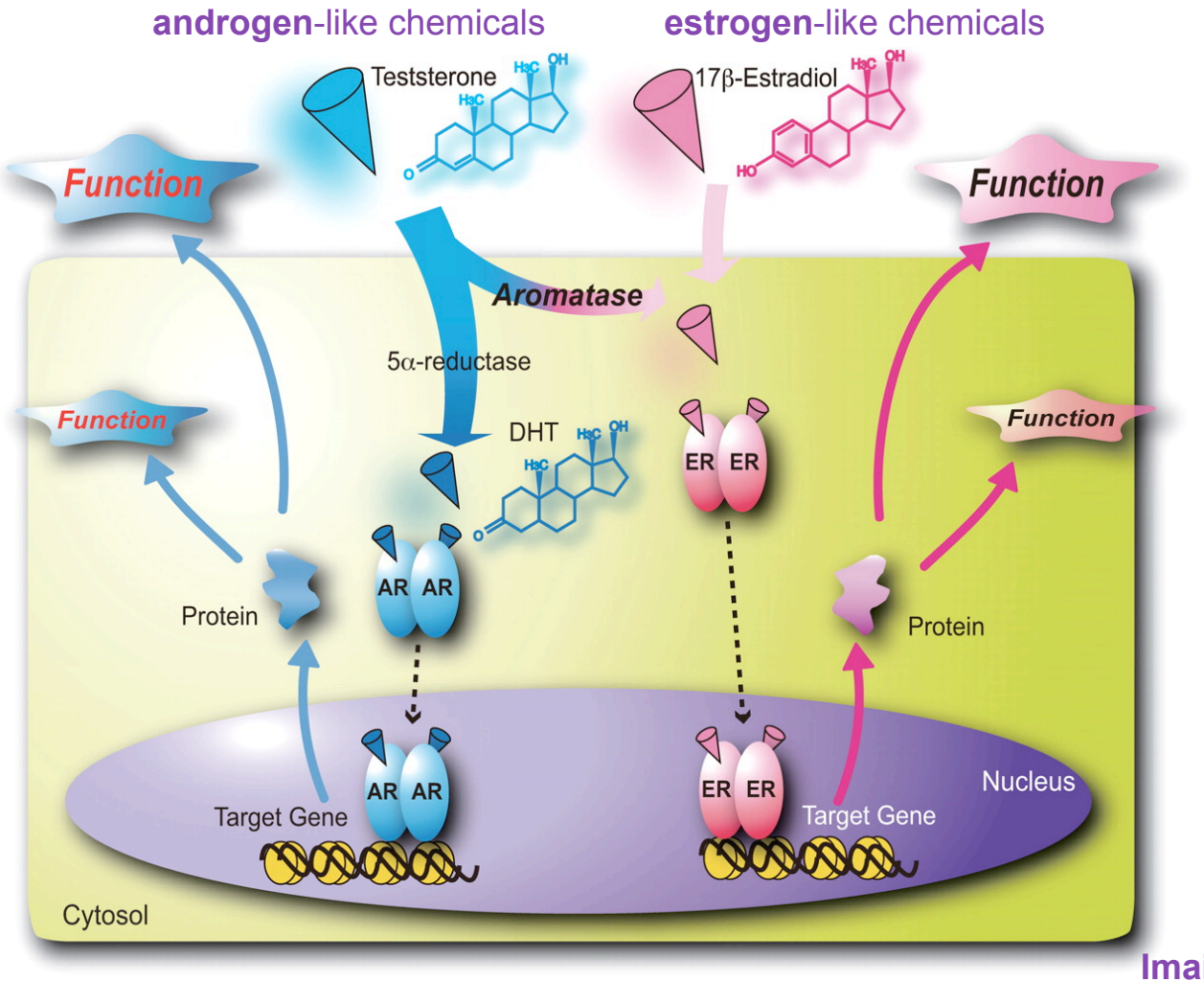
lindano: γ-esaclorocicloesano / γ-HCH

MECCANISMI D'AZIONE CLASSICI DEI FITOESTROGENI (1)



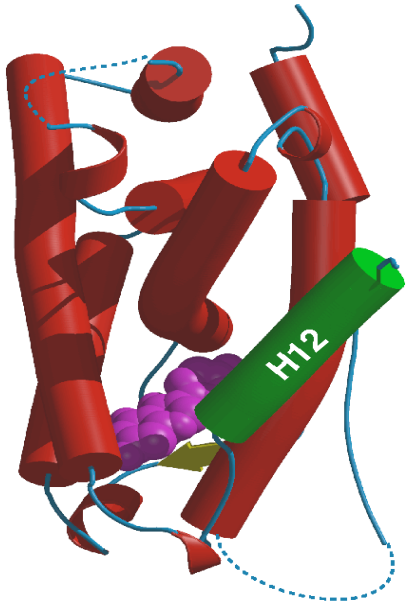


MECCANISMI D'AZIONE CLASSICI DEI FITOESTROGENI (2)

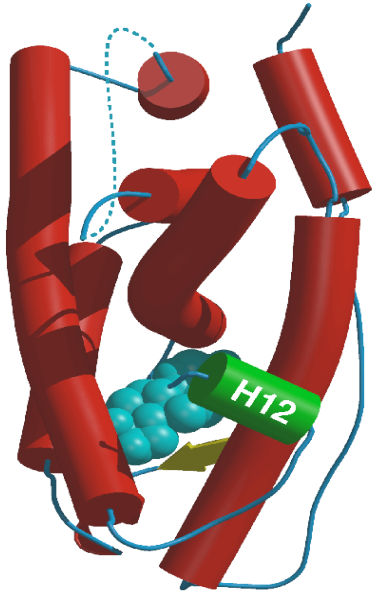


Imai Y et al. 2010

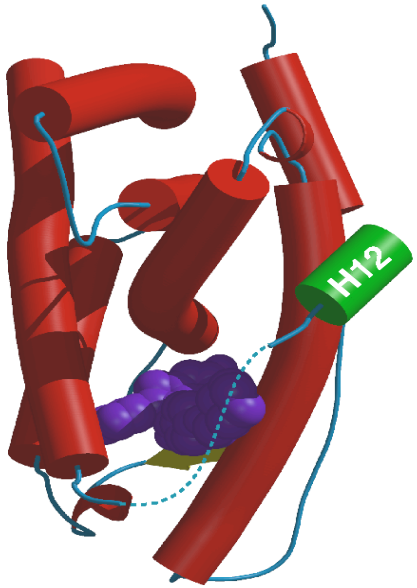
MECCANISMI D'AZIONE CLASSICI DEI FITOESTROGENI (3): Sostituti dei farmaci SERMs ?



hERβ LBD + GEN



hERβ LBD + E_2



hERβ LBD + RAL

As estrogen agonist/antagonist, phytoestrogens can be also classified as SERMs

TAKE HOME MESSAGE 2:

alcuni ormoni, alcuni farmaci, alcune molecole molecole (non)nutrienti e molti contaminanti ambientali condividono lo stesso meccanismo di azione:
per valutare l'attività e l'efficacia di una o più di queste molecole bisogna tenere conto quindi della presenza/assenza delle altre!

FONTI DI ESPOSIZIONE ALIMENTARE ALLE SOSTANZE CONTAMINANTI: ALCUNI ESEMPI

- acqua e alimenti vegetali: p.es. prodotti fitosanitari
- cibi in scatola o in bottiglie a chiusura ermetica: p.es. bisfenolo A/BPA, semicarbazide/SEM
- cibi confezionati/conservati in pellicole trasparenti : p.es. plasticizzanti come gli ftalati
- alimenti di origine animale, latte: p.es. farmaci o altri xenobiotici che accumulano nei lipidi

Principi generali di sicurezza alimentare secondo il principio della "farm to fork" ("dal campo alla tavola")
e ruolo della Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA)

- come prevenire le contaminazioni: rischio chimico e microbiologico
  - Libro bianco della sicurezza alimentare
  - Libro bianco del rischio chimico
  - La valutazione rischio-beneficio

EFSA is the EU **risk assessment** body for **food** and feed safety.

- **Membri del gruppo di esperti scientifici sui prodotti dietetici, l'alimentazione e le allergie (NDA, EFSA panel) http://www.efsa.europa.eu/it/nda/ndamembers.htm**

Il gruppo di esperti scientifici sui prodotti dietetici, l'alimentazione e le allergie (NDA) si occupa di questioni relative a prodotti dietetici, alimentazione e allergie alimentari, nonché di argomenti correlati, come i nuovi alimenti. Il gruppo di esperti scientifici è assistito dall'unità Nutrizione.

European Food Safety Authority (EFSA)
http://www.efsa.eu.int (1) *continua…*

Istituita nel 2003 con sede a Parma,

l'EFSA è composta da un *Management Board*, un *Executive Director* and staff, un Advisory Forum e da un Scientific Committee e 9 Scientific Expert Panels

1. **AFC Panel** (*on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food*): *additivi alimentari*, *coloranti, aromatizzanti, materiali a contatto con il cibo, …;*
2. **AHAW Panel** (on animal health and welfare): salute e benessere degli animali (pesci inclusi) -> *base della sicurezza alimentare;*
3. **BIOHAZ Panel** (on biological hazards): rischi biologici quali *zoonosi, tossinfezioni, BSE, microbiologia e metodi di disinfezione, smaltimento rifiuti, …;*
4. **CONTAM Panel** (*on contaminants in the food chain*): contaminanti ambientali (anche nei mangimi) quali *micotossine, metalli pesanti, residui non considerati da altri Panels, …;*
5. **FEEDAP Panel (**on additives and products or substances used in animal feed): additivi zootecnici quali *coccidiostatici, enzimi, elementi in tracce, ...;*
6. **GMO Panel** (on genetically modified organisms): microrganismi, piante e animali OGM - Directive 2001/18/EC - e prodotti derivati;
7. **PLH Panel** (on plant health): salute delle piante, diffusione di malattie delle piante, introduzione di nuovi cultivar, …;
8. **PPR Panel** (on plant protection products and their residues): fitosanitari (*pesticidi*);

(N.B. i residui di farmaci veterinari competenza dell'EMEA: http:// www.emea.eu.int)

European Food Safety Authority (EFSA) (2) *continua…*

9. NDA Panel (on dietetic products, nutrition and allergies): prodotti dietetici, integratori, …

✓ **Nutrition and health claims: "assicurare che i consumatori possano contare sulla veridicità e accuratezza dell'informazione" assicurandosi che le affermazioni sulla salute e la nutrizione siano basate su evidenze scientiche affidabili.**
http://www.efsa.europa.eu/en/in_focus/nutrition_health http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/index_en.htm

✓ **Upper levels of intake for vitamins and minerals** *(Directive 2002/46/EC)*
Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals – Parts 1, 2, and 3 (EFSA Publications, 2006)

✓ **Nutrient-based recommendations: review dei consigli nutrizionali esistenti (Population Reference Intakes / PRI) per gli introiti calorici e l'assunzione di macro- e micro-nutrienti e di fibre alimentari ed elaborazione di una guida alle corrispondenze tra nutrienti e alimenti (in corso).**
"Livelli Assunzione Raccomandati Nutrienti (LARN) 1996": www.sinu.it/larn
"Linee guida per una sana alimentazione": http://www.inran.it

✓ **Dietetic products: prodotti alimentari intesi a soddisfare le esigenze nutrizionali di particolari categorie di popolazione, p.es. infant formulas.**
http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/index_en.htm

✓ **Food allergy** *(Directive 2000/13/EC)*: **assicurare che le etichette dichiarino gli allergeni noti per prevenire allergie o intolleranze**

✓ **Novel foods: un cibo o un ingrediente che non sia stato consumato nell'EU in maniera significativa prima del 15 maggio 1997**
[(EC) 258/97; http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/]

European Food Safety Authority (EFSA) (3) *fine*

Compiti:

- **Analisi del rischio** come base scientifica per formulare strategie per la gestione del rischio da parte della Commissione Europea e degli Stati Membri.
- **Comunicazione del rischio** per problemi specifici individuati (es. semicarbazide negli alimenti per l'infanzia; PCB nei mangimi per acquacoltura, influenza aviare).
- Definizione di **strategie di valutazione e priorità di ricerca** per problemi specifici individuati, ad es.:
  - diossine,
  - microorganismi usati nelle industrie alimentari
  - *health claims* degli alimenti
  - strategie per la valutazione rischio-beneficio

Vedere gli **EFSA Colloquium Series**

La valutazione del rischio-beneficio in sicurezza alimentare

L'analisi del rischio (*Risk Analysis*) è un processo che include tre fasi distinte:

la "valutazione del rischio" (*Risk assessment*);
la "gestione del rischio" (*Risk management*);
la "comunicazione del rischio" (*Risk communication*).

Valutazione del rischio in sicurezza alimentare (*Food safety risk assessment*):

- ✓ **Identificazione degli eventi avversi (*hazard identification*),**
- ✓ **Caratterizzazione degli effetti: meccanismi e relazione dose-risposta (*hazard characterization*),**
- ✓ **Valutazione dell'esposizione (*exposure assessment*),**
- ✓ **Caratterizzazione del rischio (*risk characterization*).**

L'Unione Europea (EU), il Parlamento Europeo e gli Stati membri legiferano in materia sulla base dei pareri scientifici forniti dalla *European Food Safety Authority* (EFSA).

hazard identification (identificazione degli effetti avversi)

Aspetto Qualitativo

- **Che effetti induce la sostanza ?**
- **Che tessuti/organi colpisce ?**
- **Con quale modo e/o meccanismo d'azione ?**

Protocolli sperimentali → dati epidemiologici e tossicologici
modelli animali e *in vitro*
tossico- e nutri-genomica
proteomica e metabolomica

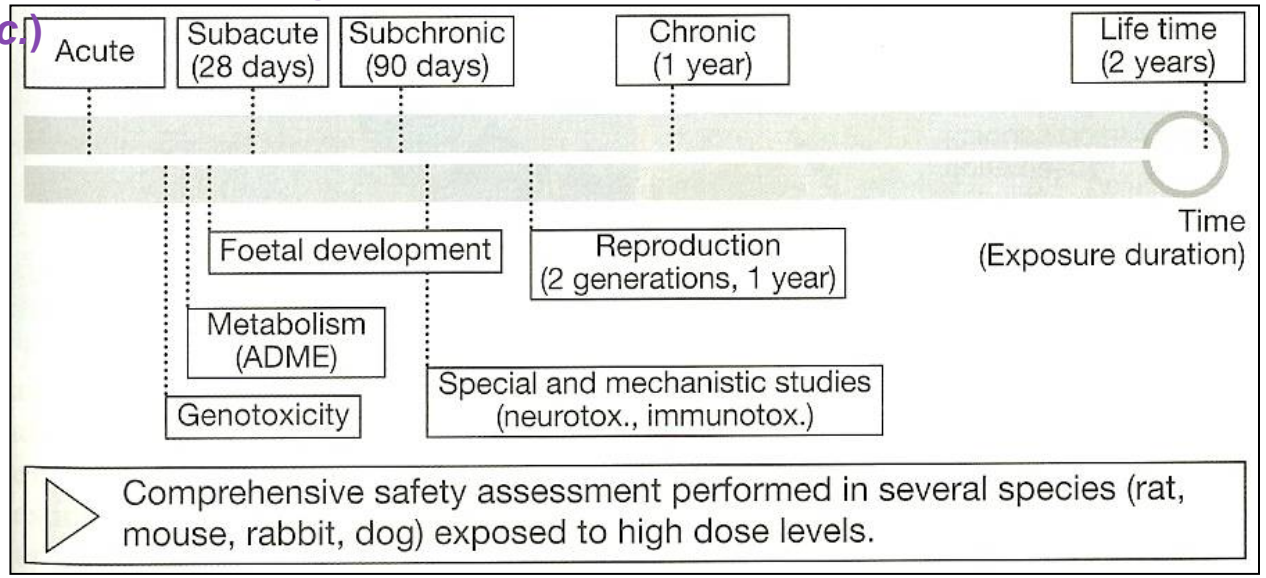
5.2 Hazard identification FAO/WHO Expert Consultation, 1995

The goal of hazard identification is to identify potential adverse health effects in humans associated with exposure to a chemical, the likelihood of such effects occurring and the certainty or uncertainty associated with such effects. In this context, the hazard identification does not imply the quantitative extrapolation of risk for exposed human populations as in the dose-response and risk characterization step, but rather an evaluation of the qualitative likelihood of the effect occurring in exposed human populations.

Because data are often insufficient, hazard identification is best conducted using the weight-of-evidence approach. The approach requires an adequate and documented review of relevant scientific information obtained from appropriate databases, peer-reviewed literature and, if available, unpublished studies from other sources, such as industry. This approach places emphasis on studies in the following order: epidemiological studies, animal toxicological studies, *in vitro* assays and, lastly, quantitative structure-activity relationships.

Tossicologia *in vivo* – complessità

Le sostanze di origine naturale vengono attualmente valutate mediante studi di diversa durata di tossicità animale seguendo specifiche linee guida nazionali e internazionali (*OECD, EPA-US, etc.*)



Per ogni sostanza BIOATTIVA è necessario utilizzare migliaia di animali esposti a diversi livelli di dose, per diversi periodi di esposizione (dal breve-termine al cronico)…

… la valutazione della tossicità della sostanza richiede l'analisi dei pesi degli organi e l'esame microscopico di tutti gli organi e dei tessuti così come l'uso di test funzionali per verificare la funzione riproduttiva, del sistema nervoso, etc…

✓ NOAEL nell'animale modello più suscettibile è la base per le decisioni delle autorità

hazard identification (identificazione degli effetti avversi)

Aspetto Qualitativo

- **Che effetti induce la sostanza ?**
- **Che tessuti/organi colpisce ?**
- **Con quale modo e/o meccanismo d'azione ?**

Protocolli sperimentali → dati epidemiologici e tossicologici
modelli animali e *in vitro*
tossico- e nutri-genomica
proteomica e metabolomica

SIAMO IN GRADO DI IDENTIFICARE IN MANIERA APPROPRIATA
GLI ORGANI / TESSUTI BERSAGLIO ?

L'esempio dell'erbicida glufosinato (**Glufosinate ammonium**)

GA inhibits glutamine synthetase (GS) in all species investigated, including the rat, in which high doses of GA led to toxicity to the early conceptus (loss during preimplantation and implantation), and in humans.

SIAMO IN GRADO DI IDENTIFICARE IN MANIERA APPROPRIATA
GLI ORGANI / TESSUTI BERSAGLIO ?

L'esempio dell'erbicida glufosinato (**Glufosinate ammonium**)

Regulatory Toxicology and Pharmacology 44 (2006) S1–S76

Analysis of reproductive toxicity and classification of glufosinate-ammonium

Rolf Schulte-Hermann, Gerald N. Wogan, Sir Colin Berry, Nigel A. Brown, Andrew Czeizel, Erminio Giavini, Lewis B. Holmes, Robert Kroes, Heinz Nau, Diether Neubert, Franz Oesch, Tilmann Ott, Olavi Pelkonen, Elisabeth Robert-Gnansia, Frank M. Sullivan

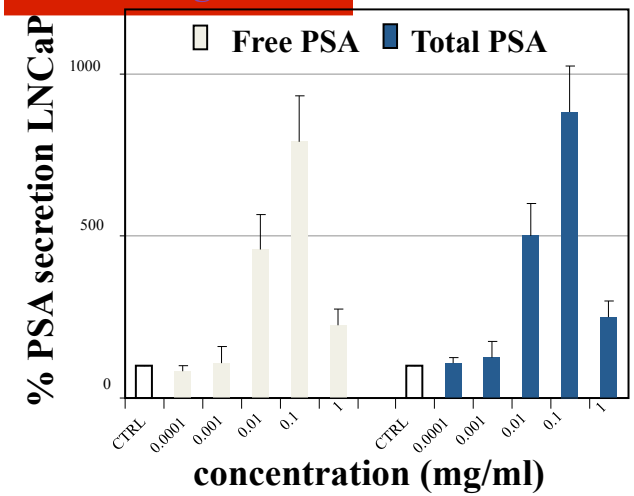
Proposal for classification

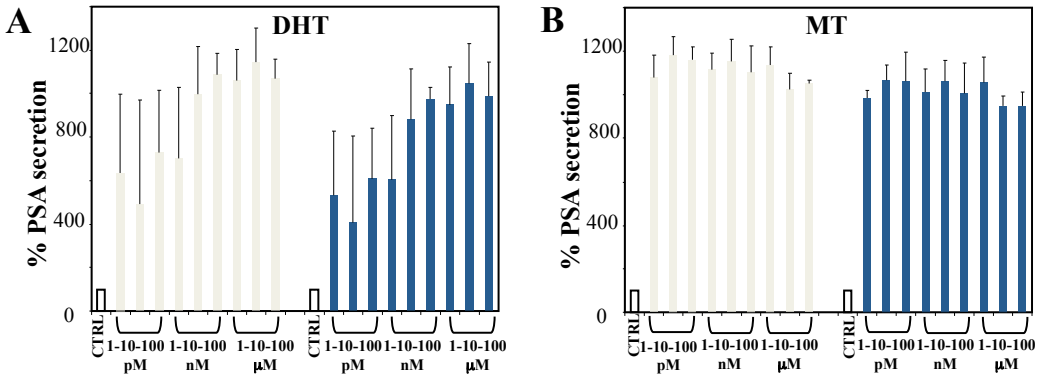
26. On the basis of the evaluation of the animal data, and taking human exposure under normal handling and care into consideration, is classification of GA justified?

• **NO. After considering all the information available, the Science Partners Evaluation Group concludes that there is, under normal handling and use, no hazard for humans that would justify classification of GA.**

Glufosinate ammonium: identificazione degli effetti avversi

glufosinate ammonium





Lorenzetti et al. 2010, Reproductive Toxicology,

Aspetto Qualitativo

Che effetti induce la sostanza ? Aumento della secrezione di PSA nella linea cellulare di prostata umana LNCaP (0.01-0.1 mg/ml)

Che tessuti/organi colpisce ? Prostata

Con quale modo e/o meccanismo d'azione ? Androgen receptor (AR)-mediato o indipendente?

hazard characterization (relazione dose-risposta)

Aspetto Quantitativo

- **A che livelli di esposizione si osserva un dato effetto ?**
- **Qual'è *l'effetto critico* (che si vede a livelli di esposizione minori) ?**
- **se proteggo dall'*effetto critico* proteggo anche dagli altri effetti ?**

per un tossicologo…

Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Honenheim detto PARACELSO (1493-1541)

"Dosis sola facit venenum"

per un endocrinologo…

molte sostanze presenti naturalmente o come contaminanti negli alimenti possiedono attività ormone-simile e presentano curve dose-risposta U-shaped… *p.es. il bisfenolo A*

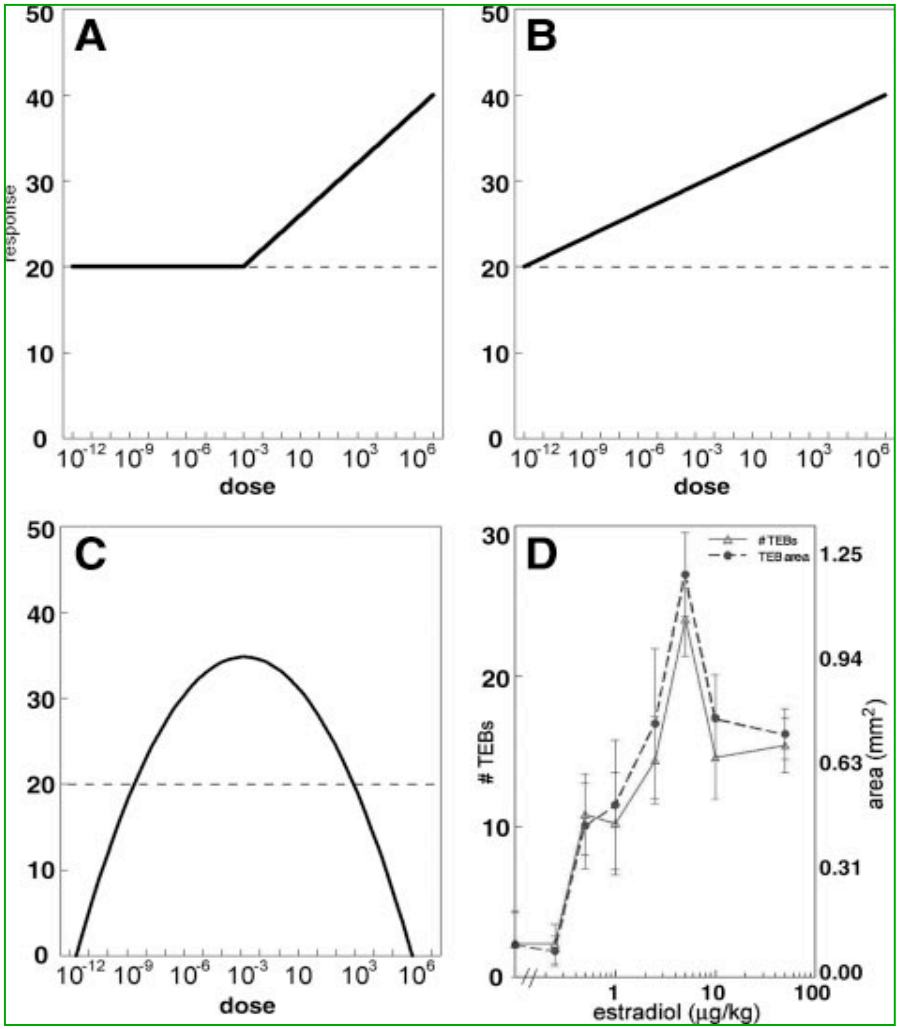
5.3 Hazard characterization

The chemicals in food being considered include food additives, pesticides, veterinary drugs and contaminants. They are often present in food at low levels - typically at a part per million or less. However, to obtain adequate sensitivity, animal toxicological studies must be conducted at high levels which may exceed, depending on the intrinsic toxicity of the chemical, several thousand parts per million. The significance that the adverse effects detected in high-dose animal studies have for low-dose human exposures is the major question posed in the hazard characterization of chemicals.

Quale relazione dose-risposta !?

In the threshold model, treatment with increasing doses of a drug has no effect until the "threshold" dose is reached, at which point an increase in response is observed.

With a non monotonic dose-response (NMDR) curve, an increase in dose does not necessarily correspond to an increase in response, such that, in this example, doses from 10^{-12}-10^{-3} M result in an increase in response, and doses from 10^{-3}-10^{7} M result in a decrease in response. These curves are common for endocrine endpoints.



Vandenberg, *et al.* 2009, *Endocrine Reviews 30(1):75–95*

In the linear nonthreshold model, a response occurs even at the lowest treatment dose, and therefore effects at high doses can be used to predict responses at low doses.

NMDR curves observed in mammary gland morphological parameters after administration of E2 to OVX females.
The *left y-axis* is the number of terminal end buds (TEBs), and the *right y-axis* is total area of all TEBs; the TEB is an estrogen-dependent structure.

exposure assessment (valutazione dell'esposizione)

Quanta sostanza rischio di assumere ?

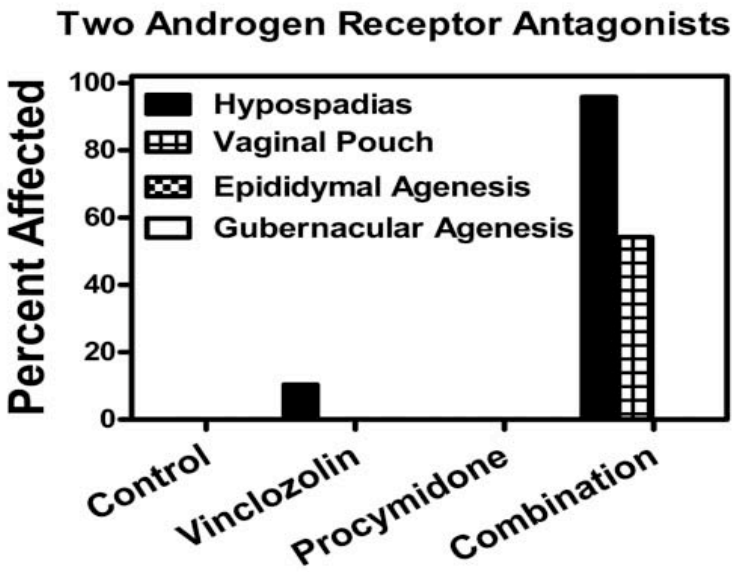
Per quali vie? (inalatoria, cutanea, orale..)
In quali situazioni? Lavoro, ambiente indoor/outdoor, alimentazione…

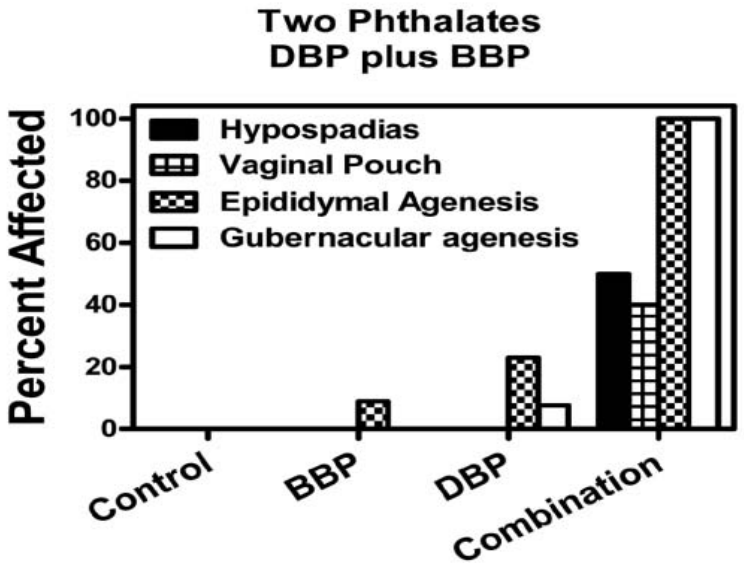
Quale sostanza e Qual'è la *esposizione interna* ?
Assorbimento/metabolismo
biomarcatori di esposizione

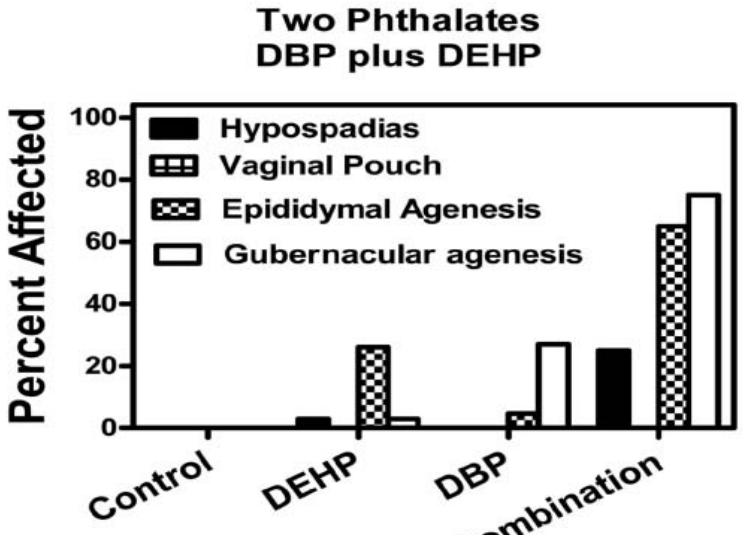
---

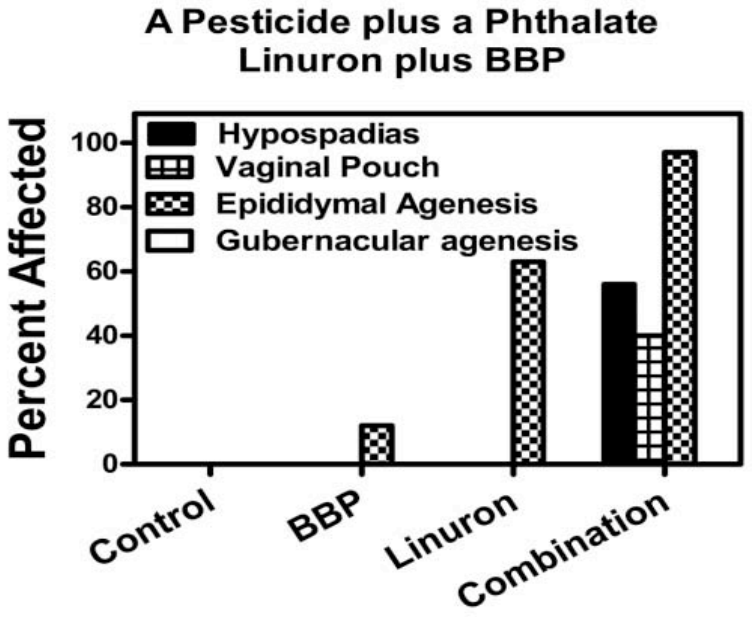
specificità della salute riproduttiva
dipendenza dall'organismo materno, quindi
passaggio transplacentare
passaggio nel latte materno (sostanze che bioaccumulano nei grassi)

"Fase-specificità"
Identificare la popolazione esposta nella reale fase di suscettibilita'

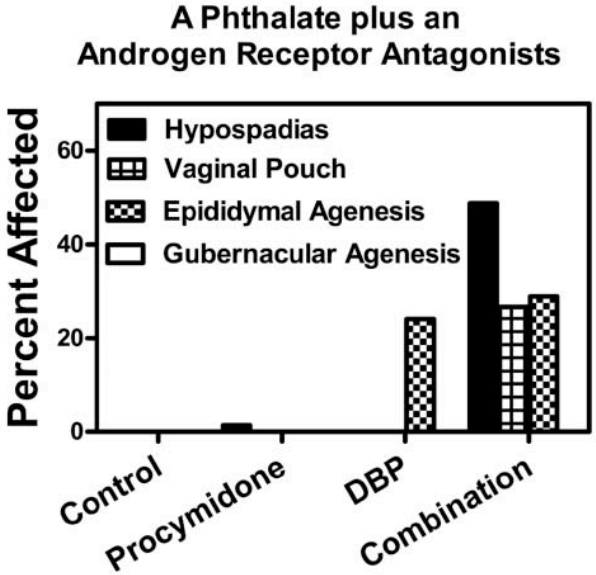


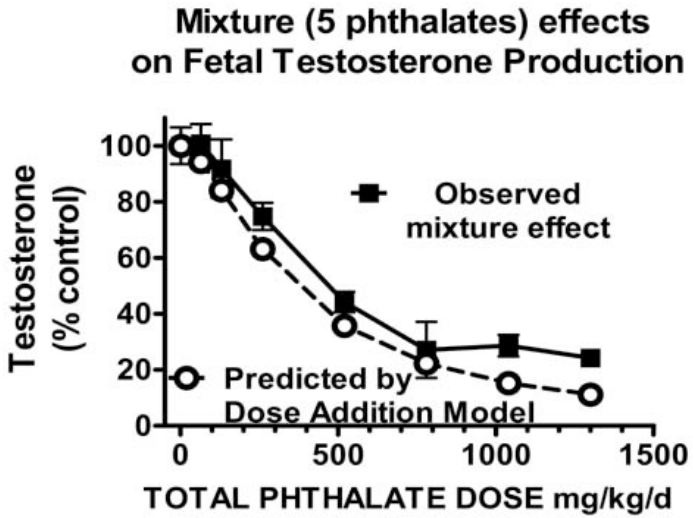






Rider et al. Toxicol.Pathol. 2009





In this example of "mixture toxicology" with different antiandrogens a cumulative, dose addictive effects were shown by all binary combinations on androgen-dependent tissues .

The results also suggest that a modification of the approach for cumulative risk assessments from one based upon "common mechanism of toxicity" to one that includes the cumulative assessment of chemicals that disrupt development of the same reproductive tissues during sexual differentiation would result in target organ- and timingbased approach rather than on a narrow mechanism of toxicity.
We propose that the primary focus should be on the biological system (e.g., androgen signaling pathway) rather than the mechanism of toxicity and that a cumulative risk assessment could potentially include all chemicals that target that system during the same critical developmental period.

Rider et al. Toxicol.Pathol. 2009

.isk characterization (caratterizzazione del rischio).

Quale popolazione e' più esposta ? e/o Quale popolazione è più suscettibile ?

se proteggo questa/e popolazione/i proteggo anche la popolazione generale

ADI (Acceptable Daily Intake):
RfD orale, cronica, per additivi/pesticidi

TD(W)I (Tolerable Daily/Weekly Intake): *RfD* orale, cronica, per contaminanti
Concentrazioni Massime Ammissibili

(es. Limiti Massimi di Residui, per pesticidi, additivi e farmaci zootecnici) - garantire esposizione al di sotto della RfD

TAKE HOME MESSAGE 3:

la valutazione rischio-beneficio viene effettuata su singole molecole per cui nel caso di contaminanti ambientali e della dieta è preferibile, seguendo il principio di precauzione, limitarne comunque l'esposizione perché poco sappiamo sugli effetti additivi e sinergici con altre molecole

Interazioni tra sostanze bioattive e legami aspecifici con proteine presenti negli alimenti

Plasma antioxidants from chocolate

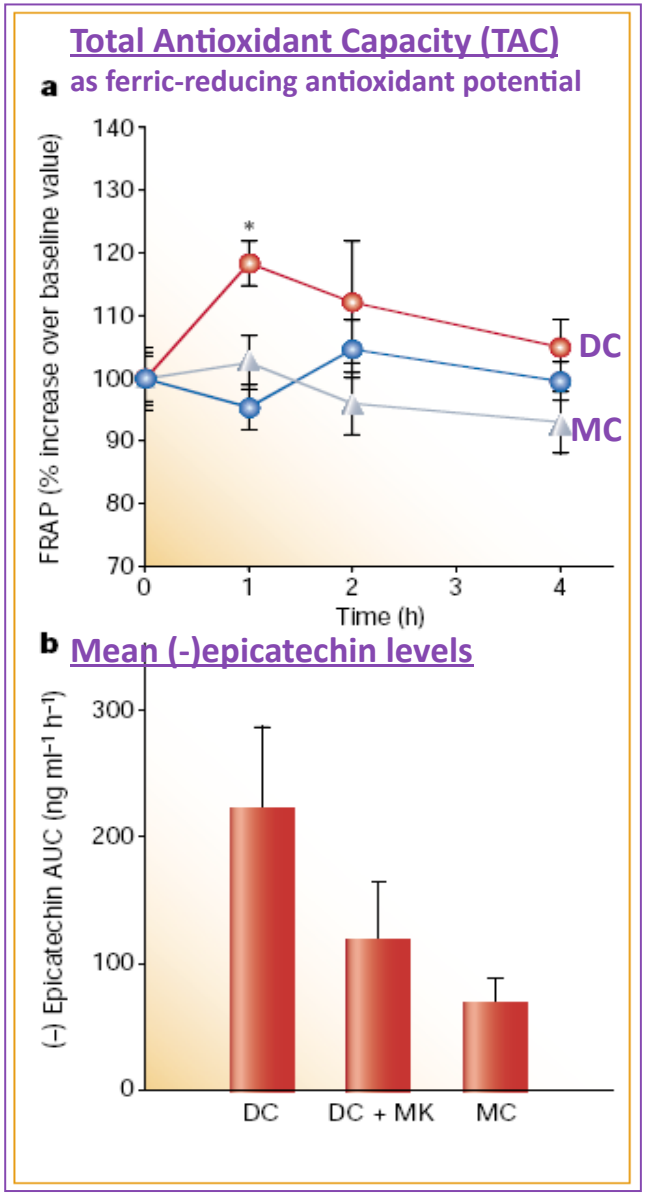
Nature (2003) 424:1013

In soggetti umani in buona salute,

valutazione della capacità antiossidante totale (TAC) e dei livelli dell'epi-catechina confrontando cioccolato puro (DC), cioccolato puro+latte (DC + MK) e cioccolato al latte (MC)

Risultati:

- **Dopo 1 hr dall'ingestione di DC, la TAC plasmatica è del 20% superiore a quella di MC e DC+MC;**
- **I livelli plasmatici di epicatechina si abbassano di circa il 46% in DC+MC e di circa il 69% in MC.**



Interazioni tra sostanze bioattive presenti negli alimenti fortificati (o arricchiti): mantengono l'effetto biologico?

"Orange juice vs vitamin C: effect on hydrogen peroxide-induced DNA damage in mononuclear blood cells".

Br J Nutr. (2007) 97(4):639-643

In soggetti umani in buona salute, valutazione dell'effetto antiossidante confrontando l'assunzione di vit.C da una singola porzione di succo di frutta d'arancia (300 ml contenente 150 mg vit. C) e da una bevanda supplementata della stessa quantità di vit. C.

Effetto antiossidante considerato: danneggiamento *in vitro* del DNA indotto da perossido di idrogeno in cellule mononucleari del sangue (MNBC).

Risultati HPLC analisi:

✓ **La concentrazione plasmatica di vit. C aumentata in maniera analoga.**

Risultati esperimento DNA damage (dopo vit.C intake):

➢ **Significativamente diminuito dopo 3 ore dall'assunzione del succo di frutta d'arancia (circa 18 %; $P < 0.01$) e costante per circa 24 ore (circa 16 %; $P < 0.01$).**

➢ **Nessun effetto osservato nella bevanda supplementata.**

✓ **Effetto protettivo non spiegabile con la sola presenza di vit. C: altre sostanze bioattive coinvolte o effetto matrice ?**

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

DEFINIZIONI E CONCETTI BASE CHE DISTINGUONO DIETA, FORTIFICAZIONE E SUPPLEMENTAZIONE

INTEGRATORI ALIMENTARI: SICUREZZA D'USO E NECESSITÀ REALI DI IMPIEGO

- **Dieta**

permette l'assunzione di macro-, micro- e non nutrienti nel giusto equilibrio e nelle quantità minime necessarie attraverso il "normale" regime alimentare

- **Fortificazione**

permette un aumento dell'assunzione di un certo (non)nutriente mediante l'addizione dello stesso ad un ingredente fondamentale dell'alimentazione (lo iodio nel sale; l'acido folico nella farina di grano) per fornire un aumento modesto ma generalizzato e può essere facoltativa o obbligatoria

- **Supplementazione**

permette l'assunzione rilevante di un certo (non)nutriente mediante il consumo di formulazioni arricchite dello stesso in situazioni di grave carenza… opportuno nei casi di di carenze vitaminiche (p.es. vitamina D) o di elementi in traccia (p.es. ferro, calcio); inopportuno nei casi di mancata valutazione del rischio-beneficio (p.es. fitoestrogeni(flavonoidi/polifenoli)

TAKE HOME MESSAGE 4

L'ingestione di sostanze bioattive a potenziale effetto benefico deve essere concomitante all'assenza di fattori che ne impediscano la biodisponibilità (p.es. polifenoli e proteine del latte)

La forma chimica delle sostanze bioattive presenti negli alimenti di origine naturale sono più efficaci di quelle sintetizzate (p.es. vitamina C))

Regulation (EC) no. 1924/2006 on Nutrition and Health Claims made on Food

DEFINITIONS

Claim means any message or representation, which is not mandatory under community or national legislation including pictorial, graphic, symbolic or any other form which states, suggest or implies that a food has particular characteristics;

nutrition claim means any claim that states or suggests that a food has beneficial nutritional properties, such as “low fat”, “no added sugar” and “high in fibre”;

health claim means any claim that states, suggests or implies that a relationship exists between a food category, a food or one of its constituents and health;

reduction of disease risk claim means any health claim that states, suggests or implies that consumption of a food category, a food or one of its constituents significantly reduces a risk factor in the development of a human disease.

DIETARY EXPOSURE TO ISOFLAVONES

CHINA and JAPAN *J. Nutr., 2000, 130:2590-2593* *Nutr. Cancer, 1999, 33:82-87* *Nutr. Cancer, 1997, 29:228-233* *Am. J. Clin. Nutr., 1991, 54:1093-1100*	up to 100 mg/day of isoflavone intake
USA *J. Nutr., 2001, 131:1826-1832* *(Framingham study)*	less than 1 mg/day of isoflavone intake
EUROPE (Ireland, Italy, the Netherlands, and the United Kingdom) *Br. J. Nutr., 2003, 89 (Suppl.1):S25-S30* *(VENUS database: www.venus-ca.org)*	less than 1 mg/day of isoflavone intake (up to 6-10 mg/day among soy foods consumers)

- **It is not possible to obtain high intakes of IFs with traditional mediterranean foods.**
- **What about the role of flavonoids and lignans in Western diets? > 1 gr/ day**

ISOFLAVONE FOOD FORTIFICATION LEVELS:
a consensus panel recommendation *(FASEB J., 2000, 14:36)*

- **CARDIOVASCULAR RISK REDUCTION** 40-60 mg aglycones/day
- **RELIEF OF MENOPAUSE SYMPTOMS** 60 mg aglycones/day
- **BONE HEALTH BENEFITS** 90 mg aglycones/day
- **CANCER PREVENTION** 50-110 mg aglycones/day

recommended isoflavone intake: 60-100 mg aglycones/day
with the lower dose considered as "reasonable and responsible" ?

- No significant clinical effects are reported on human infants
  (up to 9.6 mg IF/kg BW/day)
  Proc.Soc.Exper.Biol.Med., 1998, 217:247-253

- No significant toxicity is reported in human adults on a short-term basis
  (up to 16 mg IF/kg BW/day)
  Am.J.Clin.Nutr., 2002, 75:126-136

- Long-term toxicity ???

4-mo-old infants, the plasma total **isoflavone concentration in infants fed soy-based formula is 13000–22000 times higher than the plasma concentration of estradiol rly life (< 2 yr), which is** 147–294 pmol/L (40–80 pg/mL) **Setchell et al., 1998**

TAKE HOME MESSAGE 5:

Gli studi epidemiologici suggeriscono ipotesi di lavoro ma mai relazioni causa-effetto, che debbono essere verificate mediante "randomized clinical trials/RCTs"

Le sostanze di origine naturale usate ad alte concentrazioni in alimenti fortificati (p.es. formule alla soia per neonati) o in supplementi non possono, e non devono, essere considerate senza rischi per la salute per il semplice fatto che sono presenti in alimenti consumati da secoli!

European Food Safety Authority

EFSA Journal 2009; 7(9):1339

TECHNICAL REPORT OF EFSA

Frequently Asked Questions (FAQ) related to the EFSA assessment of Article 14 and 13.5 health claims applications[1]

European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy

The FAQ is intended to complement the NDA scientific and technical guidance document for the preparation and presentation of the application for authorisation of a health claim **under Article 13.5/14.**

The following topics are addressed in this FAQ document:

1. Overview of main issues addressed by the NDA Panel
2. How does the NDA Panel decide whether a claim is substantiated?
3. What are pertinent studies for substantiation of a claim?
4. What is the totality of the available scientific data?
5. To what extent should a food/constituent be characterised?
6. How should the claimed effect be shown to be beneficial to human health?
7. What is a risk factor for the development of a human disease?
8. On what basis does EFSA propose wordings of claims?
9. How does EFSA communicate with applicants?
10. How does EFSA treat proprietary data?
11. How does EFSA treat confidential data?

1. Overview of main issues addressed by the NDA Panel

In assessing each specific food/health relationship that forms the basis of a health claim the NDA Panel considers the extent to which:

- the food/constituent is defined and characterised
- the claimed effect is defined and is a beneficial nutritional or physiological effect ("beneficial to human health")
- a cause and effect relationship is established between the consumption of the food/constituent and the claimed effect (for the target group under the proposed conditions of use)

and, if a cause effect relationship is considered to be established, whether:

- the quantity of food/pattern of consumption required to obtain the claimed effect can be consumed within a balanced diet
- the proposed wording reflects the scientific evidence
- the proposed wording complies with the criteria for the use of claims specified in the Regulation
- the proposed conditions of use are appropriate
- substantiation was dependent on data claimed as proprietary by the applicant.

Because health claims are assessed on a case by case basis, the detailed application of these steps may vary.

Regolamento 432/2012 : EU Register on nutrition and health claims

➢ **Tutte le indicazioni sulla salute relative ai prodotti e agli integratori alimentari che non compaiono nella lista dei 222 "Health Claims" dovranno essere tolte dal mercato dell'UE entro il 14 dicembre prossimo.**

Claim type	Nutrient, substance, food or food category	Claim	Conditions of use of the claim / Restrictions of use / Rejection reasons	Health relationship	EFSA opinion reference	Commission regulation	Status	Entry Id

EU Register on nutrition and health claims: sostanze autorizzate *vs* non autoriz

EU Register on nutrition and health claims

Claim type	Nutrient, substance, food or food category	Claim	Conditions of use of the claim / Restrictions of use / Rejection reasons	Health relationship	EFSA opinion reference	Commission regulation	Status	Entry Id
14(1)(a)	Water	Regular consumption of significant amounts of water can reduce the risk of development of dehydration and of concomitant decrease of performance	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, the proposed risk factors are measures of the disease and a risk factor in the development of a disease is not shown to be reduced		Q-2008-05014	Commission Regulation (EU) 1170/2011 of 16/11/2011	Non-authorised	N/A
14(1)(a)	Calcium-containing fruit juices	Reduced risk for dental erosion	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this claimed effect for this food has not been substantiated		Q-2009-00501	Commission Regulation (EU) 1170/2011 of 16/11/2011	Non-authorised	N/A
14(1)(b)	α-linolenic acid (ALA) & linoleic acid (LA), essential fatty acids	Essential fatty acids are needed for normal growth and development of children	Information to the consumer that the beneficial effect is obtained with a daily intake of 2 g of a-linolenic acid (ALA) and a daily intake of 10 g of linoleic acid (LA)		Q-2008-079	Commission Regulation (EC) 983/2009 of 21/10/2009, Amended by Commission Regulation (EC) 376/2010 of 03/05/2010	Authorised	N/A
14(1)(b)	Calcium and vitamin D	Calcium and vitamin D are needed for normal growth and development of bone in children	The claim can be used only for food which is at least a source of calcium and vitamin D as referred to in the claim SOURCE OF [NAME OF VITAMIN/S] AND/OR [NAME OF MINERAL/S] as listed in the Annex to Regulation 1924/2006		Q-2008-116	Commission Regulation (EC) 983/2009 of 21/10/2009	Authorised	N/A
14(1)(b)	Calcium	Calcium is needed for normal growth and development of bone in children.	The claim can be used only for food which is at least a source of calcium as referred to in the claim SOURCE OF [NAME OF VITAMIN/S] AND/OR [NAME OF MINERAL/S] as listed in the Annex to Regulation 1924/2006.		Q-2008-322	Commission Regulation (EC) 983/2009 of 21/10/2009	Authorised	N/A
14(1)(b)	Vitamin D	Vitamin D is needed for normal growth and development of bone in children.	The claim can be used only for food which is at least a source of Vitamin D as referred to in the claim SOURCE OF [NAME OF VITAMIN/S] AND/OR		Q-2008-323	Commission Regulation (EC) 983/2009 of 21/10/2009	Authorised	N/A

EU Register on nutrition and health claims:

sostanze NON autorizzate: FOLIC ACID the synthetic form of B9 vitamin

Claim type	Nutrient, substance, food or food category	Claim	Conditions of use of the claim / Restrictions of use / Rejection reasons substantiated	Health relationship	EFSA opinion reference	Commission regulation	Status	Entry Id
13(1)	Folic Acid	B-vitamins and vitamin C are essential for the energy metabolism / the transfomation of food into energy	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this claimed effect for this food has not been substantiated.	energy-yielding metabolism	2009;7(9):1213		Non-authorised	90
13(1)	Folic Acid (Vitamin B9)	Contributes to healthy arteries and vessels; Helps promote heart health.	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this claimed effect for this food has not been substantiated.	function of blood vessels	2009;7(9):1213		Non-authorised	94
13(1)	Folic Acid	Folic acid protects the eye Folic acid important for the eye	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this claimed effect for this food has not been substantiated.	maintenance of normal vision	2010;8(10):1760		Non-authorised	83
13(1)	Folic Acid	Positive affect for protection of the lens	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this claimed effect for this food has not been substantiated.	maintenance of normal vision	2010;8(10):1760		Non-authorised	87
13(1)	Folic acid (syn.: Vitamin B9)	- Helps keep arteries/blood vessels healthy; - Contributes to healthy arteries/ blood vessels; - Supports heart health by contributing to the normal functioning of the arteries/blood vessels; - Helps maintain a normal blood pressure by supporting the elasticity of blood vessels/arteries;	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this claimed effect for this food has not been substantiated.	function of blood vessels	2009;7(9):1213		Non-authorised	175
13(1)	Name of Food product: Folic Acid/ folate Description of food in terms of food legislation categories: food not covered by specific food legislation Was food on Irish market before 1st July 2007: No	Exact wording of claim as it appears on product: Folate (Folic Acid) helps keep arteries healthy Examples of any alternative wording that may be used in relation to claim: Folate (Folic Acid) helps keep blood vessels healthy Folate promotes a healthy heart	Non-compliance with the Regulation because on the basis of the scientific evidence assessed, this claimed effect for this food has not been substantiated.	function of blood vessels	2009;7(9):1213		Non-authorised	192

EU Register on nutrition and health claims:

altre sostanze autorizzate: FOLATE occurs naturally in food

			1924/2006					
13(1)	Folate	Folate contributes to maternal tissue growth during pregnancy	The claim may be used only for food which is at least a source of folate as referred to in the claim SOURCE OF [NAME OF VITAMIN/S] AND/OR [NAME OF MINERAL/S] as listed in the Annex to Regulation (EC) No 1924/2006	maternal tissue growth during pregnancy	2009;7(9):1213		Authorised	2882
13(1)	Folate	Folate contributes to normal amino acid synthesis	The claim may be used only for food which is at least a source of folate as referred to in the claim SOURCE OF [NAME OF VITAMIN/S] AND/OR [NAME OF MINERAL/S] as listed in the Annex to Regulation (EC) No 1924/2006	contribution to normal amino acid synthesis	2010;8(10):1760		Authorised	195, 2881
Claim type	Nutrient, substance, food or food category	Claim	Conditions of use of the claim / Restrictions of use / Rejection reasons	Health relationship	EFSA opinion reference	Commission regulation	Status	Entry Id
13(1)	Folate	Folate contributes to normal blood formation	The claim may be used only for food which is at least a source of folate as referred to in the claim SOURCE OF [NAME OF VITAMIN/S] AND/OR [NAME OF MINERAL/S] as listed in the Annex to Regulation (EC) No 1924/2006	blood formation	2009;7(9):1213		Authorised	79
13(1)	Folate	Folate contributes to normal homocysteine metabolism	The claim may be used only for food which is at least a source of folate as referred to in the claim SOURCE OF [NAME OF VITAMIN/S] AND/OR [NAME OF MINERAL/S] as listed in the Annex to Regulation (EC) No 1924/2006	homocysteine metabolism	2009;7(9):1213		Authorised	80
13(1)	Folate	Folate contributes to normal psychological function	The claim may be used only for food which is at least a source of folate as referred to in the claim SOURCE OF [NAME OF VITAMIN/S] AND/OR [NAME OF MINERAL/S] as listed in the Annex to Regulation (EC) No 1924/2006	contribution to normal psychological functions	2010;8(10):1760		Authorised	81, 85, 86, 88
13(1)	Folate	Folate contributes to the normal function of the immune system	The claim may be used only for food which is at least a source of folate as referred to in the claim SOURCE OF [NAME OF VITAMIN/S] AND/OR [NAME OF MINERAL/S] as listed in the Annex to Regulation (EC) No 1924/2006	function of the immune system	2009;7(9):1213		Authorised	91
13(1)	Folate	Folate has a role in the process of cell division	The claim may be used only for food which is at least a source of folate as referred to in the claim SOURCE OF [NAME OF VITAMIN/S] AND/OR [NAME OF MINERAL/S] as listed in the Annex to Regulation (EC) No 1924/2006	cell division	2009;7(9):1213, 2010;8(10):1760		Authorised	193, 195, 2881

TAKE HOME MESSAGE 6

La legislazione europea sulle raccomandazioni nutrizionali e salutistiche e la lista finora approvata (EU Register on nutrition and health claims) suggerisce che la foma chimica delle sostanze bioattive hanno una diversa efficacia a seconda che sia quella naturalmente prsente negli alimenti di origine naturale piuttosto che quella sintetizzata (p.es. folato *versus* acido folico)

per la vostra attenzione

STEFANO LORENZETTI

stefano.lorenzetti@iss.it

Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare

Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma