



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DELLA COMUNICAZIONE
DIREZIONE GENERALE DELLA SANITA' VETERINARIA E DEGLI ALIMENTI

RACCOMANDAZIONI SUL CORRETTO UTILIZZO DEGLI INTEGRATORI ALIMENTARI

Le presenti raccomandazioni hanno per scopo l'identificazione delle situazioni nelle quali un integratore può essere razionalmente suggerito e si articolano in 3 diverse sezioni:

Età pediatrica (allegato A)

Gravidanza e allattamento (allegato B)

Adulto e anziano (allegato C)

ETA' PEDIATRICA

a) Integratori di vitamine e/o minerali

Forniscono un apporto predefinito di vitamine e/o di minerali senza contenuti nutrizionali significativi di altra natura. I valori di riferimento per l'apporto giornaliero debbono riferirsi ai LARN '96.

Il ruolo determinante del ferro e dello zinco

Emerge che il maggior rischio nutrizionale nei primi due anni di vita nei paesi occidentali consiste in una alimentazione iperproteica, caratterizzata da uno scarso apporto di acidi grassi polinsaturi e di alcuni minerali (fra cui zinco e ferro) le cui carenze possono provocare conseguenze strutturali e funzionali a livello cerebrale. È stato infatti osservato, in bambini in aree urbane inglesi, che la supplementazione di ferro con formule arricchite rispetto all'assunzione di latte vaccino previene lo sviluppo di anemia sideropenica e il declino nei punteggi di sviluppo psicomotorio riscontrato in tale popolazione nel corso del secondo semestre di vita (Williams J et al 1999). Quindi, un apporto ottimale di ferro nell'infanzia si associa positivamente agli indici di crescita e di sviluppo psicointellettivo. È importante assicurare un'assunzione di ferro tra i sei e i 12 mesi di vita di 6-8 mg al giorno. Per quanto riguarda il ruolo dello zinco, il cui deficit è comune nei paesi in via di sviluppo e si associa a ritardo di crescita, aumentata suscettibilità alle infezioni e modesti deficit di sviluppo psicomotorio (Golub MS et al 1995; Bhatnagar S et al 2001) è analogo a quello del ferro. Il fabbisogno di zinco tra i sei e i 12 mesi è di circa 5 mg al giorno.

Vitamina D, Calcio e fosforo per lo sviluppo osseo

Tutti i lattanti, sia allattati al seno che alimentati con formula artificiale, dovrebbero ricevere una supplementazione di vitamina D.

- Il modo più adatto consiste nella somministrazione giornaliera per i primi 18-24 mesi di vita di 800-1200 UI (20.0-30.0 µg) di vitamina D, iniziando nel secondo mese di vita o sin dalla nascita nei casi di situazioni carenziali della madre: profilassi da continuare dopo i 2 anni qualora le condizioni di vita comportino scarso irraggiamento solare, soprattutto nei bambini con cute pigmentata.
- Tale profilassi in caso di scarsa compliance si può effettuare con dosi urto da 50.000UI/mese-200.000 UI/6 mesi (ovvero 1250 µg/mese e 5000 µg/6 mesi) fino all'età di 18 mesi.

- Per il nato pretermine si consigliano dosi di 1500-2000 UI/die (37.5-50.0 µg) a seconda del grado di prematurità, facendo in modo però che il neonato assuma le formule per prematuri con 400mg/100ml di fosforo oppure che sia allattato al seno con supplementazione di fosfato nel poppatoio contenente il latte materno. Tale supplementazione va proseguita sino al raggiungimento di 2000 gr di peso corporeo.

Nei bambini in età scolare e negli adolescenti una supplementazione è fortemente consigliabile per tutti fino al termine dello scatto di crescita puberale qualora non siano garantiti un adeguato apporto dietetico e una sufficiente esposizione alla luce del sole.

E' infatti importante coprire il fabbisogno giornaliero stimato in 400-1000 UI/die, ovvero 10-25 µg (LARN 96): tenuto conto che sulla base di recenti segnalazioni scientifiche (Vieth R 1999), non c'è evidenza di effetti collaterali con concentrazioni sieriche di 25 idrossi vitamina D (25(OH)D) inferiori a 140 nmol/l, che possono essere ottenute addirittura con una supplementazione di vitamina D di 250 µg/die (pari a 10.000 UI/die).

Da segnalare peraltro che per il corretto sviluppo osseo, oltre ad un'adeguata assunzione di vitamina D, occorre anche un apporto corretto di calcio e fosforo. Il rapporto ideale calcio/fosforo deve essere almeno maggiore a uno, poiché un eccessivo apporto dietetico di fosforo può portare ad ipocalcemia sintomatica nella prima infanzia.

Ruolo preventivo dell'acido folico

L'evidenza scientifica relativa alla utilità in termini di salute pubblica è relativa alla prevenzione dei difetti del tubo neurale nella popolazione neonatale (Oakley GP 1998). L'acido folico contenuto negli integratori ha una biodisponibilità circa doppia rispetto a quella del folato presente negli alimenti. L'unico rischio noto dell'integrazione di acido folico è quello di mascherare una possibile deficienza di Vitamina B12 con conseguente trattamento dell'anemia macrocitica da carenza di folati, mentre si ha una progressione del danno neurologico (Mills JL et al 2003). Un secondo rilevante ruolo dell'acido folico risiede nella prevenzione dell'iperomocisteinemia, che può indurre a condizioni favorevoli allo sviluppo di patologie cardiovascolari (Fairfield KM et al 2002).

Vitamina A

La vitamina A è indispensabile per il meccanismo della visione e per la differenziazione cellulare; essa è inoltre necessaria per la crescita, la riproduzione e l'integrità del sistema immunitario. Nei bambini nel primo anno di vita, le raccomandazioni sono basate sul contenuto di vitamina A nel latte materno, che porta ad un'assunzione di 350 RE (equivalenti di retinolo)/die e pertanto questa è la quantità ottimale suggerita.

Nei lattanti che ingeriscono 100.000 µg o più di vitamina A al giorno si può verificare un'ipervitaminosi acuta (nausea, vomito, torpore e tensione della fontanella).

Il ruolo della vitamina B6

La vitamina B6 è importante per il metabolismo proteico, per la trasformazione di triptofano in niacina e, tra le altre funzioni, per la formazione di neurotrasmettitori. Il deficit di tale vitamina è raro. Dosi maggiori a 500 mg/die sono state associate a neurotossicità.

Acido ascorbico

La vitamina C o acido ascorbico è una vitamina idrosolubile che agisce come cofattore nelle reazioni di idrossilazione, importanti per la sintesi di collagene. Riveste anche un ruolo importante in quanto ha un potente effetto antiossidante e promuove l'assorbimento di ferro.

Fluoroprofilassi

Poiché la carie dei denti da latte influisce sulla dentatura definitiva, si è cercato di razionalizzare le dosi minime di somministrazione di fluoro che siano protettive per la carie e contemporaneamente mettano al riparo dalla fluorosi, che risultano comunque molto lontane dalla dose oggi ritenuta a rischio di sovradosaggio cronico pari a 5 mg/l di acqua. I dati epidemiologici disponibili sulla fluorosi e sulla sua incidenza in Italia, sono molto esigui proprio per l'irrelevanza del fenomeno. Se si utilizza un'acqua minerale a basso contenuto di fluoro e si assume la giusta dose come profilassi, un bambino italiano non rischia di assumere fluoro per altre vie. L'assunzione raccomandata per la fluoroprofilassi in Italia è riportata in Tabella 1.

Tabella 1 Assunzione raccomandata per la fluoroprofilassi sistemica in relazione all'età del bambino.

POSOLOGIA RACCOMANDATA PER LA FLUOROPROFILASSI SISTEMICA IN RELAZIONE ALL'ETÀ DEL BAMBINO	
Età	Posologia
Da 2 settimane a 2 anni	Una compressa da 0,25 mg o l'equivalente in gocce
Da 2 a 4 anni	Una compressa da 0,50 mg con l'indicazione di usare dentifrici non contenenti fluoro o a basso contenuto
Da 4 a 6 anni e fino a 12	Una compressa da 1 mg

Linee Guida della Società Italiana di Odontoiatria Infantile, Marzo 2004.

Iodio

Lo iodio fa parte delle molecole degli ormoni tiroidei, (tetraiodotironina T4 e triiodotironina T3), e quindi la sua funzione principale è quella di assicurare all'organismo una normale funzione tiroidea per il corretto processo di crescita e morfogenesi di diversi organi ed apparati.

Mentre i lattanti allattati al seno o alimentati con formula ricevono quantità adeguate di iodio, i livelli di assunzione raccomandati per i bambini, in assenza di dati specifici, sono desunti da quelli degli adulti valutati sulla base dei fabbisogni energetici.

Rame

Il rame risulta un elemento essenziale per il metabolismo energetico a livello cellulare, per la produzione di tessuto connettivo e per la sintesi di peptidi neuroattivi (catecolamine e encefaline). Stati di carenza in rame sono stati osservati nell'infanzia in neonati pretermine, in lattanti alimentati con latte vaccino non modificato, in bambini malnutriti (Cordano et al. 1964; Cordano 1974). In attesa di ulteriori verifiche, le raccomandazioni europee fissano la soglia di tossicità a 10 mg/die (Commission of the European Communities, 1992).

b) Integratori di acidi grassi

Con il termine LCPUFA si intende in particolare l'acido arachidonico (AA, 20:4n-6) e l'acido docosaesaenoico (DHA, 22:6n-3), che derivano rispettivamente dall'acido linoleico (LA, 18:2n-6) e dall'acido alfa-linolenico (ALA, 18:3n-3). L'ipotesi che gli LCPUFA possano avere un ruolo nella performance del tessuto nervoso è supportato da dati sperimentali, anatomopatologici e clinici. Le differenze relative al contenuto di DHA nel tessuto nervoso cerebrale, studiate in bambini deceduti per morte improvvisa, in relazione al diverso tipo di alimentazione (il contenuto in DHA risulta maggiore del 30-40% nei lobi frontali nei bambini allattati al seno) ha focalizzato l'attenzione sul ruolo del DHA nello sviluppo del tessuto nervoso nell'uomo soprattutto nelle prime fasi della vita (Farquharson J et al 1992). Anche i neonati di peso molto basso alla nascita sono in grado di sintetizzare gli LCPUFA, ma il problema fondamentale è relativo alla possibilità di sintetizzare un quantitativo di LCPUFA adeguato per permettere un ottimale sviluppo (Carnielli VP et al 1996). La definizione della funzione degli LCPUFA nell'infanzia è stata considerata in termini di raccomandazioni dietetiche da parte di numerosi organismi e comitati internazionali. La questione si pone soprattutto sulla base di alcuni esiti funzionali neurologici, poiché la semplice supplementazione esogena con LCPUFA ne determina comunque un aumento dei livelli plasmatici, senza tuttavia un sicuro corrispettivo funzionale. *Secondo gli esperti, il fabbisogno giornaliero di n-3 LCPUFA dovrebbe essere circa lo 0.3% dell'energia giornaliera totale* (General Recommendations on dietary fats for human consumption. 1989). Mentre per i prematuri le analisi

sistematiche della letteratura ne confermano la validità dell'utilizzo, nel caso dei neonati a termine vi sono ancora interpretazioni diversificate dei dati, anche perché mancano osservazioni a medio e lungo termine (Forsyth JS et al 2001).

Le revisioni sistematiche e le raccomandazioni attualmente a disposizione sottolineano d'altro canto la mancanza di effetti avversi legati alla supplementazione dietetica con LCP. *Un lavoro di metanalisi dei dati dei diversi trial ha dimostrato che in nessuna caso la somministrazione di LCPUFA n-3, isolata o in combinazione con acido arachidonico, risulta associata, in particolare, a depressione dello sviluppo dei parametri staturò-ponderali* (Makrides M et al 2005).

In tabella 2 sono riportate le principali fonti alimentari di LCPUFA.

LCPUFA nelle malattie del bambino

Gli effetti più vantaggiosi dell'integrazione con LCPUFA sono stati osservati nella fenilchetonuria (Agostoni C et al 2000) e nella fibrosi cistica (Beckles Willson N et al 2003).

Tabella 2 - FONTI LIPIDICHE DI AA, DHA

Componente	Fonte	Note
DHA	olio pesce	aumento EPA
	olio pesce a basso EPA	incorporato in trigliceridi
DHA e/o AA	uovo	incorporati in fosfolipidi o trigliceridi
	organismi unicellulari*	Schizochytrium sp Mortierella alpina

* Non sono riportati effetti avversi con l'utilizzo di organismi unicellulari quali fonti di LCPUFA (Innis SM et al 1996; Hammond BG et al 2002).

BIBLIOGRAFIA

Agostoni C, Massetto N, Biasucci G, Rottoli A, Bonvissuto M, Bruzzese MG, Giovannini M, Riva E. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on fatty acid status and visual function in treated children with hyperphenylalaninemia. *J Pediatr* 2000;137:504-509.

Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis JW, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:465-73.

Agostoni C, Axelsson I, Braegger C, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, Weaver LT. Probiotic bacteria in dietary products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:365-74.

Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;52:5-35.

Anke M & Angelow L. Trace elements on food dietary intake, excretion and requirement: dietary trace element intake and excretion in man. *Proceedings of the Eight International Symposium on Trace Elements in man and animal*, 1993;180-88.

Beckles Willson N, Elliott TM, Everard ML. Omega-3 fatty acids (from fish oil) for cystic fibrosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, ISSUE 1 2003*. Oxford:Update Software.

Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *Br J Nutr* 2001;85 (Suppl 2):S139- S145.

Bhutta ZA, Black RE, Borwn KH, et al. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 1999;135:689-697.

Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, et al. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1516-1522.

Blank C, Neumann MA, Makrides M, Gibson RA. Optimizing DHA levels in piglets by lowering the linoleic acid to alpha-linolenic acid ratio. *J Lipid Res* 2002;43:1537-1543.

Bourdoix P, Delange F et al. Evidence that cassava ingestion increases thiocyanate formation: a possible etiologic factor in endemic goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1980; 46: 613-21.

Brooks WA, Yunus M, Santosham M, Wahed MA, Nahar K, Yeasmin S, Black RE. Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo-controlled trial. *The Lancet* 2004;363:1683-1688.

Carnielli VP, Wattimena DJ, Luijendijk IH, Boerlage A, Degenhart HJ, Sauer PJ. The very low birth weight premature infant is capable of synthesizing arachidonic and docosahexaenoic acids from linoleic and linolenic acids. *Pediatr Res* 1996;40:169-74

Dechent P, Pouwels PJ, Wilken B, Hanefeld F, Frahm J. Increase of total creatine in human brain after oral supplementation of creatine-monohydrate. *Am J Physiol* 1999;277:R698-704

Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-375.

Cordano A. The role played by copper in the physiopathology and nutrition of the infant and the child. *Ann. Nestle* 1974;33: 1-16.

Cordano A, J.M. Beartl & GG Graham. Copper deficiency in infancy. *Pediatrics* 1964;34: 324-36.

Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults. Scientific review. *JAMA* 2002;287;3116-3126

Gartner LM, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 2003;111:908-910.

Farquharson J, Cockburn F, Patrick WA, Jamieson EC, Logan RW. Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. *Lancet* 1992; 340:810-3

Fernstrom JD Can nutrient supplements modify brain function? *Am J Clin Nutr* 2000;71(6 Suppl):1669S-75S

Forsyth JS, Carlson SE. Long-chain polyunsaturated fatty acids in infant nutrition: effects on infant development. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4:123-6

General Recommendations on dietary fats for human consumption. In: Galli C, Simopoulos A, editors. *Dietary omega3 and omega6 fatty acids: biological effects and nutritional essentiality.* New York: Plenum Publishing;1989, p.403.

Golub MS, Keen CL, Gershwin ME, Hendrickx AO. Developmental zinc deficiency and behaviour. *J Nutr* 1995;125:2263-2271.

Hammond BG; Mayhew DA; Kier LD; Mast RW; Sander WJ. *Safety assessment of DHA-rich microalgae from Schizochytrium sp. Regul Toxicol Pharmacol* 2002;35:255-65.

Hill JM. *Iron concentration reduced in ventral pallidus, globus pallidus, substantia nigra by GABA transaminase inhibitor, gamma-vinyl GABA. Brain Res* 1985;342:18-25.

Ingenbleek Y., Luypaert B. & The Nayer P (1980) Nutritional status and endemic goitre. *Lancet*, 1: 388-92.

Innis SM; Hansen JW. Plasma fatty acid responses, metabolic effects, and safety of microalgal and fungal oils rich in arachidonic and docosahexaenoic acids in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 1996 ;64:159-67.

Kalliomaki M, Salminen S, Avriilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.

Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, Clandinin T, Hornstra G, Neuringer M, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr* 2001;90:460-4.

Makrides M, Gibson RA, Udell T, Ried K, and the International LCPUFA Investigators. LCPUFA supplementation of infant formula does not influence the growth of term infants. *Am J Clin Nutr* 2005: in press.

Mason KE. A conspectus of research on copper metabolism and requirements of man. *J. Nutr.* 1979;109:1979-2066

Mills JL, Von Kohorn I, Conley MR, Zeller JA, Cox C, Williamson RE, Dufour DR. Low vitamin B-12 concentrations in patients without anemia: the effect of folic acid fortification of grain. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1474-1477.

Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:291-5.

Oakley GP. Eat right and take a multivitamin. *N Engl J Med* 1998;338:1060-1061.

Pardridge WM. Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochem Res* 1998;23(5):635-44

Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, Peirano P, Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr* 1998;68:683-90.

Schmelzle H, Wirth S, Skopnik H, et al. Randomized double-blind study of the nutritional efficacy and bifidogenicity of a new infant formula containing partially hydrolyzed protein, a high beta-palmitic acid and nondigestible oligosaccharides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:343-51.

Southon S, Wright AJ, Finglas PM, Bailey AL, Loughridge JM, Walker AD. Dietary intake and micronutrient status of adolescents: effect of vitamin and trace element supplementation on indices of status and performance in tests of verbal and non-verbal intelligence. *Br J Nutr* 1994;71:897-918.

Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-856.

Wharton B, Bishop N. Rickets. *The Lancet* 2003;362:1389-1400.

Wigglesworth JM, Baum HM. Iron dependent enzymes in the brain. In: Youdim MBH, ed. Brain iron, neurochemical and behavioural aspects. New York, Taylor & Francis 1988:25-66.

Williams J, Wolff A, Daly A, MacDonald A, Aukett A, Booth IW. Iron supplemented formula milk related to reduction in psychomotor decline in infants from inner city areas: randomised study. *BMJ* 1999;318:693-697.

Youdim MBH. Neuropharmacological and neurobiochemical aspects of iron deficiency. Dobbing J, ed. Brain, behaviour and iron in the infant diet. London, Springer-Verlag, 1990:83-106.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Il periodo della gravidanza e dell'allattamento sono particolarmente critici dal punto di vista alimentare-dietetico, in quanto la dieta incide in modo fondamentale sulla salute sia della madre sia del bambino.

Per ottimizzare lo stato di salute di una donna in gravidanza e per ridurre il rischio di malformazioni o malattie nel nascituro, è fondamentale che la madre raggiunga uno stato nutrizionale ottimale prima, durante e dopo il periodo gestazionale, che prevede sia l'allattamento, in cui le richieste nutrizionali sono ancora superiori a quelle della gravidanza (Picciano MF, J Nutr 2003;133:1997S) che una fase di recupero.

Le donne dovrebbero consumare sempre, ma con ancora maggiore attenzione dal concepimento al termine dell'allattamento, una dieta varia in grado di soddisfare le esigenze nutrizionali secondo quanto definito dalle Linee Dietetiche nazionali ed internazionali (LARN e RDA).

L'aumentato fabbisogno energetico, tipico del secondo e terzo trimestre di gravidanza, è valutato in circa 300-400 kcal/die con un eventuale aumento a 500 kcal/die per le adolescenti al di sotto dei 14 anni. Nel periodo dell'allattamento l'aumento di fabbisogno calorico è previsto nell'ordine di 500 kcal/die.

Per raggiungere la quota calorica richiesta in gravidanza e allattamento è normalmente sufficiente aumentare la quantità di alimenti consumati normalmente. In generale, quindi, una dieta idonea e corretta è sufficiente al progredire di una gravidanza senza rischi e al sostentamento di un normale allattamento.

Ci sono però alcuni nutrienti, il cui l'apporto potrebbe essere non del tutto soddisfacente; in tal caso una opportuna supplementazione potrebbe essere consigliabile. Questa va effettuata con cautela e la gestante deve essere informata che dosi eccedenti a quelle consigliate potrebbero essere pericolose per lei e per il prodotto del concepimento.

ACIDO FOLICO

Le linee guida nazionali ed internazionali consigliano in **gravidanza** un apporto giornaliero di acido folico corrispondente a 400 mcg (si suggerisce cioè un raddoppio dell'apporto rispetto alle donne in normali condizioni fisiologiche). Le principali fonti alimentari di folati sono i vegetali a foglia larga, il fegato, gli agrumi, i legumi e il pane integrale. Per prevenire i difetti del tubo neurale (spina bifida ed anencefalia), una patologia che è stata associata alla carenza di folati, la donna in

gravidanza può consumare in aggiunta alla normale dieta, alimenti arricchiti o supplementi dietetici contenenti folati opportunamente studiati.

Anche nel caso dell'**allattamento** si consiglia un apporto giornaliero superiore alla norma, ovvero di 350 mcg/die.

Sugli effetti positivi dell'acido folico (sui quali è stata recentemente richiamata l'attenzione anche dal Ministero della Salute, con uno specifico Network), è opportuno tenere presente che:

1. la supplementazione deve iniziare 3-4 settimane prima del concepimento;
2. i livelli minimi si raggiungerebbero con un apporto giornaliero di 200 microgrammi attraverso gli alimenti più una supplementazione di 400 microgrammi;
3. nelle donne "a rischio" (precedente gravidanza e/o familiarità per spina bifida, trattamento concomitante con chemioterapici o farmaci anticonvulsivanti) i livelli efficaci corrisponderebbero ad una dose giornaliera corrispondente a 4-5 mg di acido folico;
4. la supplementazione di acido folico sembra concorrere a ridurre anche il rischio di altre complicanze gravidiche (tra cui la pre-eclampsia ed il ritardo di crescita intrauterino), malformazioni congenite, in particolare cardiovascolari e (forse) sviluppo successivo di tumori dei tessuti nervosi.

FERRO

Le donne in **gravidanza** dovrebbero essere incoraggiate a consumare alimenti ricchi di ferro, quali carne magra, pesce, pollame, frutta a guscio e cereali arricchiti. La biodisponibilità del ferro è più elevata quando venga assunto con la carne o contemporaneamente a frutta ricca di acido ascorbico. Le linee guida consigliano un apporto di 30 mg di ferro durante la gestazione e l'aumentata assunzione andrebbe consigliata alla prima visita ginecologica dopo il concepimento. In pratica tenuto conto che la carenza di ferro può avere serie conseguenze e che, viceversa, una integrazione oculata è praticamente priva di rischi, si consiglia normalmente una supplementazione che favorisca il deposito di ferro, utile sia per il periodo gravidico che per il post-partum. La supplementazione di ferro può essere particolarmente utile nei casi di gravidanze ravvicinate.

In considerazione dei livelli medi di assunzione di ferro in età adulta, una supplementazione intorno ai 10-15 mg al dì può considerarsi ragionevole. Assai consigliabile la contemporanea assunzione di alimenti ricchi di Vitamina C e acido citrico per l'incremento dell'assorbimento del ferro da essi indotta.

Relativamente al periodo dell'allattamento, si ritiene che non ci sia un significativo aumento di fabbisogno rispetto alle donne in normale stato fisiologico.

L'apporto di ferro nei vegetariani deve essere controllato in base al tipo di dieta seguita (comprendente o meno uova e latte); normalmente una dieta vegetariana variata e controllata può essere, relativamente al ferro, equivalente ad una alimentazione onnivora per un incremento dell'assorbimento operato presumibilmente dall'acido citrico nel contesto di una dieta ricca di verdura fresca e frutta. Lo stato marziale della madre andrà però preventivamente accertato, tenendo anche conto degli altri deficit secondari che nelle vegetariani assolute (vegans) possono essere presenti (in primo luogo zinco, Vitamina D e Vitamina B 12).

ZINCO E RAME

L'assunzione di ferro può ridurre la biodisponibilità di zinco e rame; in caso di supplementazione è quindi consigliabile associare al ferro un apporto di zinco e di rame. In tutti gli integratori studiati per la gravidanza (ma anche in quelli più comuni) i tre minerali sono comunque presenti in associazione.

CALCIO

Grazie all'aumentata efficienza nell'assorbimento del calcio durante la gravidanza e l'allattamento, l'apporto dietetico di questo minerale potrebbe non discostarsi molto da quello delle donne coetanee in normali condizioni fisiologiche. Vista però la necessità di trasferire calcio al feto, sia durante la gravidanza che con il latte durante l'allattamento, è opportuno suggerire alla donna un aumento di assunzione attraverso prodotti lattiero caseari o con l'uso di integratori.

Ci sono inoltre evidenze che indicano come un'integrazione di calcio e vitamina D possa essere particolarmente utile, in alcune fasce della popolazione: donne poco esposte al sole e donne che non consumano prodotti lattiero-caseari (allergiche, intolleranti o vegetariane vegan).

Vitamina B₁₂

L'apporto di questa vitamina è critico per le donne che seguono una dieta vegetariana che escluda tutti gli alimenti di origine animale (vegetariani vegan). In questi casi si deve consigliare il consumo di alimenti arricchiti o integratori alimentari idonei.

Acidi grassi polinsaturi della serie n-3 (Ω 3)

E' stato evidenziato che i bambini nati da madri vegetariane vegan hanno un livello di acido docosaesaenoico (DHA) plasmatico inferiore a quello dei figli di madri onnivore: il significato di questa differenza non è chiaro. Alla luce delle evidenze scientifiche secondo cui DHA sarebbe coinvolto nella maturazione cerebrale ed oculare, una supplementazione in questa categoria di

donne parrebbe consigliabile. Le donne vegan dovrebbero quindi consumare alimenti ricchi di DHA. L'uso di microalghe potrebbe costituire una interessante fonte di DHA; va però ricordato che se le alghe sono di origine marina potrebbero contenere elevati/eccessivi tenori di iodio.

Non si consigliano supplementazioni di EPA + DHA in gravidanza per i possibili effetti competitivi dell'EPA nei confronti dell'acido arachidonico, che nella fase fetale è fondamentale per i processi di crescita.

Inoltre gli effetti benefici di livelli più elevati di DHA nella dieta della gravida e della nutrice sono stati dimostrati da uno dei pochi trial clinici randomizzati di elevata qualità pubblicati di recente (Helland IB, Pediatrics 2003, 111:e39).

Poiché il fumo di sigaretta abbassa i livelli di DHA nel latte delle fumatrici, forse per inibita sintesi (Agostoni C, EJCN 2003, 57:1466; Marangoni F, Lipids 2004, 39:633), la supplementazione va in particolare consigliata nelle fumatrici, sia che abbiano smesso o soprattutto che abbiano continuato tale abitudine durante la gravidanza.

INTEGRATORI MULTIVITAMINICI E MULTIMINERALI

Sebbene, come si è detto in precedenza, una dieta idonea copra in gran parte il fabbisogno di nutrienti necessari per la gravidanza e l'allattamento, tuttavia una integrazione vitaminica o minerale può essere contemplata nelle seguenti condizioni:

- Donne fumatrici o alcoliste
- Donne che consumano diete vegetariane o non vegetariane ma sbilanciate
- Gravidanze gemellari

L'uso di integrazioni alimentari deve comunque essere fatto con cautela e va preferibilmente stabilito dal proprio medico, perché anche nutrienti apparentemente privi di rischi possono, a dosi elevate o inadeguate, essere pericolosi (ben noto è il caso degli effetti teratogeni di un eccesso di vitamina A in gravidanza).

INTEGRATORI CON INGREDIENTI A BASE VEGETALE

Il consumo di integratori a base di piante o contenenti principi attivi vegetali andrebbe concordato con il medico, considerato che ingredienti a base vegetale possono essere controindicati in gravidanza ed allattamento.

BIBLIOGRAFIA

ADA Reports. Position of the American Dietetic Association: Nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. J Am Diet Assoc 2002;102:1479-1490.

ADA Reports. Position paper of the American Dietetic Association and Dietetians of Canada:

Vegetarian diets. *J Am Diet Assoc* 2003; 103:

Commission of the European Communities (1993) Nutrient and energy intake for the European Community. Reports of the Scientific Committee for food (Thirty-first series). Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg

Società Italiana di Nutrizione Umana. LARN REVISIONE 1996-97

ADULTO E ANZIANO

In linea generale, una dieta adeguata ed equilibrata è in grado di fornire tutti gli elementi necessari al mantenimento di un buono stato di salute. Per un particolare stile di vita o per motivi diversi, è sempre più diffusa la consuetudine di integrare l'apporto di determinati nutrienti della dieta mediante integratori alimentari. In Italia, in mancanza di effettiva e dimostrata carenza di fattori nutrizionali non appare giustificata una tale assunzione generalizzata.

Inoltre, come emerge chiaramente da un recente riesame effettuato dall'OMS, risulta che l'effetto protettivo di un nutriente assunto sotto forma di alimenti non implica che l'assunzione di tale nutriente sotto forma di integratore abbia lo stesso effetto benefico.

E' quindi opportuno adottare un atteggiamento prudentiale e teso ad una certa cautela nell'uso degli integratori, tenendo conto che è oramai un concetto acquisito che gli effetti sulla salute devono essere ascritti alla dieta nella sua globalità, più che ai suoi singoli componenti, la cui efficacia va peraltro valutata nel contesto generale. Inoltre dal punto di vista di salute pubblica vi è il rischio sostanziale che la grande diffusione di preparati concentrati di nutrienti, con le promesse di beneficio per la salute ad essi attribuito, determini una sempre maggiore disattenzione nei confronti della normale e corretta razione alimentare, e, in particolare, della necessità di una alimentazione varia e ricca di ortaggi, cereali e frutta.

Gli integratori alimentari sono rappresentati da una vastissima gamma di prodotti. Se si escludono gli integratori di aminoacidi e derivati, di proteine e/o energetici, che rientrano per lo più nella specifica categoria destinata a chi pratica sport e che sono regolati con apposita normativa (Circolare 8 del 7 giugno 1999 – G.U. n.135 dell'11.6.1999), quelli più diffusi sono: gli integratori di vitamine e/o di minerali, di acidi grassi, di probiotici, di fibra e gli integratori o complementi alimentari a base di antiossidanti o di altri ingredienti costituiti da piante o derivati che, pur privi di valore nutritivo, sono tuttavia dotati di attività favorevoli a determinate funzioni e processi fisiologici compatibili con una finalità di tipo salutistico.

Integratori di vitamine

In linea generale una alimentazione corretta ed equilibrata ci mette al sicuro da rischi di carenza da vitamine idrosolubili.

Le persone anziane sono un gruppo a rischio di carenza di **vitamina D**, sia per la mancanza di esposizione alla luce solare, sia per la diminuita capacità di sintesi endogena. Viene consigliata l'assunzione di 10 µg al giorno di vitamina D, soprattutto negli anziani istituzionalizzati. Per

raggiungere tali livelli con la dieta sarebbe necessario un consumo abbondante di pesce grasso e uova. In questo caso l'uso di integratori alimentari può essere utile per coprire i fabbisogni.

La supplementazione di **vitamina B12** è indicata nel caso di soggetti vegetariani stretti perché essa è presente solo negli alimenti di origine animale e una sua carenza può essere responsabile di anemie e neuropatie oltre di deterioramento delle capacità cognitive, specie nella terza età. Per tali ragioni l'integrazione con tale vitamina può essere consigliata anche negli anziani con stati carenziali per dieta povera di alimenti di origine animale.

Integratori di minerali

I fabbisogni di **calcio** nell'anziano sono più elevati rispetto all'individuo adulto in rapporto anche alla nota e frequente riduzione dell'assorbimento di micronutrienti con l'aumentare dell'età. In particolare nelle donne durante e dopo la menopausa, allorché la carenza di estrogeni determina una demineralizzazione ossea, è opportuno aumentare la quota di calcio da assumere. E' sempre preferibile che l'aumento della assunzione di calcio avvenga mediante un maggior consumo di latte e derivati e di un'acqua ricca di calcio, essendo queste le fonti preferenziali di assunzione di calcio perché più biodisponibile. In caso di controindicazioni o difficoltà al consumo di questi alimenti, l'anziano può ricorrere a supplementi contenenti calcio. Va inoltre tenuto presente che il calcio per essere fissato nelle ossa, necessita della presenza di vitamina D anch'essa spesso carente nell'anziano specie se istituzionalizzato, non autosufficiente o costretto a letto. Le attuali conoscenze indicano un sinergismo d'azione fra vitamina D e vitamina K; quest'ultima serve a rendere attive le proteine interessate alla calcificazione prodotte dalla vitamina D. Le dosi consigliate in tale integrazione sono comunque inferiori a quelle terapeutiche previste per correggere i difetti della coagulazione e rientrano tra le quantità previste dai LARN '96. Il controllo accurato della posologia deve essere comunque il prerequisito della supplementazione, infatti un eccesso di assunzione può risultare dannoso perché può inibire l'assorbimento di altri importanti minerali quali il ferro e lo zinco (LARN, 1996).

Per il **ferro** la supplementazione è raccomandata solo in situazioni di carenza accertata, poiché una dieta anche se equilibrata non sempre permette la copertura nel caso di aumentato fabbisogno di ferro. Situazioni carenziali di ferro si osservano piuttosto frequentemente nei gruppi di popolazione a più elevato fabbisogno come le donne in età fertile con perdite mestruali abbondanti o polimenorrea. Scegliere alimenti di origine animale (carne e pesce) nei quali il ferro è presente nella forma maggiormente biodisponibile (ferro eme), consumare alimenti vegetali (legumi, indivia, radicchio verde) insieme a discrete quantità di vitamina C, che aumenta la biodisponibilità del ferro non-eme, sono comunque i comportamenti da suggerire caldamente anche perché talvolta possono

essere sufficienti per assicurare la copertura dei fabbisogni senza dover ricorrere a specifici integratori.

Per quanto riguarda lo **iodio**, a fronte di uno stato di carenza endemica, piuttosto che il ricorso ad una supplementazione con integratori, va incoraggiato l'uso regolare di sale arricchito con iodio (sale iodurato/iodato) nell'alimentazione giornaliera.

Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha messo in risalto l'importanza del ruolo del **selenio** nella salute umana. E' emerso che in alcune popolazioni (Gran Bretagna, Cina, Nuova Zelanda e Stati Uniti) l'assunzione di selenio potrebbe non coprire completamente i fabbisogni. Si è assistito ad una immissione sul mercato di integratori e alimenti (es. patate) a base di selenio, esaltandone il ruolo protettivo nei confronti del processo di invecchiamento e di patologie neoplastiche. Le conoscenze attuali non consentono tuttavia di sostenere con certezza che la supplementazione con selenio o diete ricche in selenio svolgano nell'uomo un'azione preventiva. Il selenio è presente in molti alimenti (soprattutto frattaglie e pesce ma anche nella carne e nei cereali) e gli apporti giornalieri assunti attraverso una dieta variata garantiscono i livelli raccomandati per l'adulto.

Situazioni carenziali di **zinco** possono invece verificarsi, oltre che a causa di una malattia genetica che ne determina un malassorbimento, in pazienti trattati a lungo con nutrizione parenterale, in portatori di by-pass intestinali o in soggetti anziani.

Anche nei vegetariani si può osservare un modesto stato di ipozinchemia a causa della dieta ricca di fitati, ossalati, e fosfati che limitano l'assorbimento dell'elemento. Una supplementazione di zinco è indicata in presenza di una riduzione della risposta immunitaria, con aumento della suscettibilità alle infezioni e ritardo nella guarigione delle ferite.

Da tener presente che dosi elevate e prolungate nel tempo provocano effetti tossici, modificano l'utilizzazione del rame tissutale, alterano il metabolismo del ferro e l'assorbimento del magnesio e del calcio e ciò può causare effetti negativi sullo stato dell'osso in soggetti con basso apporto di calcio e magnesio (SINU, 1996). La dieta media italiana assicura ampiamente un'assunzione totale di zinco che soddisfa la quota raccomandata (10 mg/die per gli uomini, 7 mg/die per le donne); le maggiori fonti alimentari sono rappresentate da carne, uova, pesce, latte e derivati, cereali.

Integratori di acidi grassi

Gli studi condotti finora evidenziano una relazione convincente tra apporti con la dieta di derivati a catena lunga della serie omega-3 e omega-6 (mediante il consumo di pesce e olio di pesce) e la prevenzione delle malattie cardiocircolatorie (WHO, 2003). Per l'adulto il fabbisogno raccomandato è pari all'1-2% delle calorie totali giornaliere per l'acido linoleico (omega-6) e allo 0.2-0.5% per gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3. In pratica l'assunzione abituale

dovrebbe rimanere al di sotto del 5% delle calorie totali per gli omega-3 e al di sotto del 15% per gli acidi grassi polinsaturi totali. Nel nostro paese l'assunzione globale risulta essere intorno al 6% dell'energia totale. Per la trasformazione dei due acidi grassi essenziali precursori, linoleico e alfa-linolenico, nei derivati corrispondenti (acido arachidonico, acido eicosapentaenoico (EPA), acido docosaesaenoico (DHA) e gamma-linolenico) sono necessari alcuni enzimi come la delta-6 desaturasi che, presente in quantità sufficiente nell'età giovanile, declina in alcune patologie e nella senescenza (LARN, 1996). Perciò nell'anziano e soprattutto nell'adulto, se non viene consumato pesce in quantità adeguata, almeno tre volte alla settimana, può essere consigliabile l'integrazione con piccole quantità di omega-3 tramite integratori.

Integratori a base di probiotici (1)

Il termine probiotico è riservato a quei microrganismi vivi che si dimostrano in grado, quando vengono ingeriti in numero sufficientemente elevato, di esercitare funzioni benefiche per l'uomo.

Per alimenti probiotici si intendono quegli alimenti, generalmente fermentati, che contengono, in numero sufficientemente elevato, microrganismi (microrganismi probiotici) vivi, in grado di raggiungere l'intestino ed esercitare una azione di equilibrio sulla microflora intestinale, mediante colonizzazione diretta.

La definizione di prebiotico è riservata all'alimento addizionato di molecole fermentescibili in grado di favorire lo sviluppo di gruppi batterici intestinali utili per l'uomo.

L'alimento simbiotico è costituito dall'associazione di un alimento probiotico con alimenti prebiotici in rapporti tali da rispondere al razionale di alimento funzionale.

L'attività probiotica è legata, in accordo con i documenti FAO/WHO allo specifico ceppo batterico, mentre l'attività prebiotica si può differenziare a seconda della specifica fibra.

Ci sono evidenze scientifiche riguardo le attività relative a:

- Idrolisi del lattosio e miglioramento della digeribilità del lattosio nei soggetti sensibili
- Colonizzazione con ripristino di adeguati livelli di flora intestinale lattica
- Inserimento di ceppi ben caratterizzati nella flora intestinale
- Stimolazione del sistema immunitario
- Aumento della capacità di "barriera" contro i patogeni
- Azione anti-diarrea nei casi di trattamenti antibiotici prolungati, con riduzione dei tempi di recupero
- Azione di inibizione dei batteri patogeni
- Coadiuvanti nel trattamento delle diarree croniche

La dose giornaliera di probiotico o prebiotico svolge un ruolo fondamentale nel determinare l'efficacia di questi prodotti, come pure lo stato di vitalità dei microrganismi probiotici.

Altre attività sono in corso di valutazione da parte della Comunità scientifica.

(1) La Commissione Consultiva per i prodotti destinati ad una alimentazione particolare nel 2002 ha elaborato delle Linee guida sugli alimenti probiotici disponibili sul portale del Ministero della Salute.

(<http://www.ministerosalute.it/alimenti/nutrizione/>). E' in previsione l'aggiornamento di tale documento.

Integratori di fibra

La fibra alimentare (solubile, insolubile) è l'insieme dei componenti vegetali non digeribili dall'uomo. La frazione insolubile (cellulosa, emicellulosa e lignina) contenuta nei cereali integrali, ortaggi e verdura, agisce prevalentemente sul funzionamento del tratto gastrointestinale, ritardando lo svuotamento gastrico, facilitando la velocità del transito intestinale e l'evacuazione, svolgendo così un ruolo preventivo-protettivo verso alcune patologie come la stipsi, la diverticolosi e i tumori del colon-retto. La frazione solubile (pectine, gomme e mucillagini) degli ortaggi e della frutta, può ridurre e rallentare l'assorbimento intestinale di zuccheri e grassi formando dei gel resistenti, contribuendo così al controllo della glicemia e della colesterolemia.

I valori medi di introduzione di fibra in Italia sono i 21-25 g/die, mentre quelli considerati ottimali sono 30 g/die. Per raggiungere i livelli raccomandati è consigliabile consumare più spesso alimenti ricchi in fibra (ortaggi, frutta, cereali e loro derivati non raffinati), invece di ricorrere ad integratori anche perchè negli alimenti vegetali sono presenti altri nutrienti dotati di comprovati effetti salutistici (minerali, vitamine e sostanze non nutritive ad azione protettiva, quali certi composti fenolici ad attività antiossidante)-(Linee Guida per una Sana Alimentazione, 2003). Una controindicazione alla assunzione eccessiva di fibra sotto forma di integratori è la riduzione dell'assorbimento di vitamine e minerali da essa indotta.

Integratori o complementi alimentari a base di antiossidanti o di altri ingredienti costituiti da piante o derivati

Secondo l'OMS (2003), gli antiossidanti assunti da fonti naturali potrebbero svolgere un ruolo protettivo nei confronti delle malattie cardiovascolari. Così, i flavonoidi, composti fenolici ampiamente rappresentati negli alimenti vegetali freschi, grazie alla loro azione antiossidante sembrano svolgere un possibile ruolo protettivo nei confronti di alcune patologie degenerative ma, finora, non è stato dimostrato che l'assunzione in singoli componenti (integratori) possa dare gli stessi effetti benefici associati invece ad un regolare e variato consumo di vegetali e frutta. Si pensa che tali effetti benefici siano dovuti ad un'azione sinergica di questi composti che sembra diminuire quando vengono assunti singolarmente e in modo concentrato.

BIBLIOGRAFIA

Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C (2004). Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis *Lancet*; 364: 1219–28.

Blockland, A., Honig, W., Brouns, F. & Jolles, J. (1999) Cognition-enhancing properties of sub subchronic phosphatidylserine (PS) treatment in middle-aged rats: comparison of bovine cortex PS with egg PS and soybean PS. *Nutrition* 15:778-783.

Boniel T, Dannon P. The safety of herbal medicines in the psychiatric practice *Harefuah* 2001 140(8):780-3, 805.

Bruni, A., Mietto, L., Bellini, F., Boarato, E. & Toffano, G. (1989) Pharmacological and autopharmacological action of phosphatidylserine. *Bazan, N. G. Horrocks, L. A. Toffano, G. eds. Phospholipids in the Nervous System* 1989:217-224 Liviana Press Padova, Italy.

Burke ER, Fahey TD. PhosphatidylSerine: Promise for Athletic Performance. New Canaan, CT: Keats Publishing; 1998.

Cenacchi T, Bertoldin T, Farina C, et al. Cognitive decline in the elderly: a double-blind, placebo controlled multicenter study on efficacy of phosphatidylserine administration. *Aging (Milano)* 1993;5:123-133.

Commission of the European Communities (1993) Nutrient and energy intake for the European Community. Reports of the Scientific Committee for food (Thirty-first series). Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg

Diplock AT. (1998). Defence against reactive oxygen species. *Free Radic Res* 29 (6): 463-470.

INRAN (2003) Linee guida per una sana alimentazione italiana – revisione 2003. Roma: INRAN.

Istituto Danone (1998) I lattici fermentati. Aspetti biochimici, tecnologici, probiotici e nutrizionali. A cura di Vittorio Bottazzi. Collana ITEMS " I temi della nutrizione". Milano: Istituto Danone.

Kidd PM. Phosphatidylserine, Number One Brain Booster. New Canaan, CT: Keats Publishing; 1998.

Le opinioni relative agli Tolerable Upper Intake Level citate nel documento sono disponibili sul sito: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out80_en.html

Rayman M (2000). The importance of selenium to human health. *Lancet* 356:233-241.

Sandstead HH, Klevay LM, Jacob RA, Munoz JM, Logan GM, Reck SJ, Dintzis FR, Inglett GE, Shuey WC (1979). Effects of dietary fibre and protein level on mineral element metabolism. In *Dietary fibres: chemistry and nutrition.* Inglett GE and Falkehag SI, eds. Academic Press, New York, pp. 147-156.

SCF (2000) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Folate (expressed on 19 October 2000). SCF/CS/NUT/UPPLEV/18 Final. Bruxelles.

SINU (1996) Livelli di Assunzione Raccomandati di Energia e Nutrienti per la Popolazione Italiana – LARN – Revisione 1996.

Suzuki S, Yamatoya H, Sakai M, Kataoka A, Furushiro M, Kudo S. Oral administration of soybean lecithin transphosphatidylated phosphatidylserine improves memory impairment in aged rats. J Nutr 2001;131(11):2951-6.

Ulmann L, Mimouni V, Roux S, Porsolt R, Poisson JP. Brain and hippocampus fatty acid composition in phospholipid classes of aged-relative cognitive deficit rats. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2001 Mar;64(3):189-95.

Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ (2003). Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. Lancet; 361: 2017–23.

Weaver CM (2001). Calcium. In Bowman BA, Russel RM (eds): Present Knowledge in Nutrition. 8th ed. Washington, DC: International Life Science Institute, pp.273-280.

WHO (2003) Diet, Nutrition and the prevention of Chronic Diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation, WHO Technical Report Series 916. Geneva: WHO. Disponibile sul sito: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/>