



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
Dipartimento di Agronomia Animali Alimenti Risorse  
Naturali e Ambiente

Corso di laurea in Scienze e Tecnologie Alimentari

Disamina sugli integratori alimentari ottenuti  
dai prodotti del mare

Relatore  
Prof. Paolo Catellani

Laureando  
Naccari Fabio  
Matricola n.  
1050053

ANNO ACCADEMICO 2022/2023







## INDICE

Riassunto	pag. 5
<i>Abstract</i>	
<b>1. SCOPO DELLA TESI</b>	pag. 6
<b>2. INTRODUZIONE</b>	pag. 8
2.1. Definizione e normativa degli integratori alimentari	pag. 8
2.2. Valutazione della necessità di utilizzo degli integratori	pag. 9
<b>3. PANORAMICA SUGLI INTEGRATORI ALIMENTARI</b>	pag. 14
3.1. Formulazione di un integratore alimentare	pag. 14
3.2. Integratori alimentari ricavati dalle alghe	pag. 19
3.2.1. Olio algale	pag. 19
3.2.2. Astaxantina	pag. 20
3.2.3. Fucus	pag. 21
3.2.4. Microalghe	pag. 24
a. Spirulina	pag. 24
b. Clorella	pag. 26
c. Klamath	pag. 28
3.3. Integratori alimentari ricavati dagli invertebrati	pag. 30
3.3.1. Glucosamina	pag. 30
3.3.2. Chitosano	pag. 31
3.3.3. Olio di Krill	pag. 33
3.3.4. Estratto di ostrica	pag. 35
3.3.5. Estratto di oloturia	pag. 36
3.4. Integratori alimentari ricavati dai pesci	pag. 40
3.4.1. Olio di fegato di merluzzo	pag. 40
3.4.2. Olio di salmone selvaggio	pag. 42
3.4.3. Omega 3 estratti dal pesce azzurro	pag. 44
3.4.4. Olio di fegato di squalo della Groenlandia	pag. 47
3.4.5. Collagene Marino	pag. 50
3.4.6. Cartilagine di squalo	pag. 52
3.4.7. Condroitina	pag. 55
<b>4. CONSIDERAZIONI FINALI</b>	pag. 58
<b>5. BIBLIOGRAFIA</b>	pag. 61

# RIASSUNTO

Questo elaborato presenta una sezione introduttiva che delinea gli integratori alimentari, fornendo definizioni e discutendo le normative correlate. Si sottolineano anche le problematiche di salute e benessere legate allo stile di vita moderno e si valuta l'uso degli integratori come possibile soluzione parziale a questi problemi. Segue un'analisi del processo di produzione degli integratori alimentari, dalla trasformazione delle materie prime fino alla conservazione del prodotto finito. Segue un'esposizione degli integratori alimentari derivanti dall'ambiente marino, categorizzati in base alla loro origine: estratti di alghe, invertebrati marini e pesci. Per ogni categoria di integratore, l'elaborato esamina le materie prime utilizzate, i principi attivi e gli effetti sul corpo umano. Si esplorano anche i processi produttivi, evidenziando sfide e criticità nei contesti tecnologico, ambientale, economico e culturale. Infine si discutono le potenziali controindicazioni legate all'uso di questi integratori, offrendo una visione comprensiva del settore degli integratori alimentari marini.

## ***Abstract***

*This paper presents an introductory section that outlines dietary supplements, providing definitions and discussing related regulations. It also highlights health and wellness issues linked to modern lifestyle and evaluates the use of supplements as a potential partial solution to these problems. This is followed by an analysis of the production process of dietary supplements, from the transformation of raw materials to the preservation of the finished product. The paper then presents dietary supplements derived from the marine environment, categorized based on their origin: extracts from algae, marine invertebrates, and fish. For each category of supplement, the paper examines the raw materials used, the active ingredients, and their effects on the human body. It also explores the production processes, highlighting challenges and critical issues in technological, environmental, economic, and cultural contexts. Finally, the potential contraindications associated with the use of these supplements are discussed, offering a comprehensive view of the marine dietary supplements sector.*

# 1 SCOPO DELLA TESI

Il mondo moderno, con i suoi ritmi frenetici e l'incessante avanzamento tecnologico, ha prodotto una serie di sfide sempre più complesse per la salute pubblica. Negli ultimi decenni, abbiamo assistito ad un cambio radicale nei pattern delle malattie e nell'approccio alla salute e al benessere. Le malattie non trasmissibili, come le malattie cardiovascolari, il diabete, il cancro e le malattie neurodegenerative, sono diventate la principale causa di morbidità e mortalità a livello globale. Accanto a queste problematiche patologiche si assiste anche ad un calo generico della qualità della vita non classificabile come malattia. Limitazioni funzionali, stanchezza cronica non giustificata, debolezza, crollo delle prestazioni fisiche e cognitive e tempi di recupero sempre maggiori, sono solo alcune delle problematiche riscontrate nella popolazione.

Questo scenario complesso ha evidenziato il ruolo cruciale che l'alimentazione svolge nel miglioramento della salute, nella prevenzione delle malattie e nella promozione del benessere. Nonostante la disponibilità di un'ampia varietà di cibi e la crescente consapevolezza dei benefici di una dieta equilibrata, l'alimentazione moderna presenta ancora numerosi punti critici. Carenze nutrizionali, squilibri dietetici, consumo eccessivo di cibi ultra-processati, sono solo alcune delle problematiche che affliggono l'alimentazione moderna, sottolineando la necessità di strategie di intervento efficaci.

In questo contesto, gli integratori alimentari stanno assumendo un ruolo sempre più importante come potenziali strumenti di supporto per il benessere e la salute. Supplementi che offrono nutrienti essenziali, sostanze fitochimiche e composti bioattivi possono contribuire a colmare le lacune nutrizionali e fornire specifici benefici a completamento delle strategie di promozione della salute e del benessere.

La presente tesi è focalizzata sugli integratori alimentari di origine marina, una categoria che sta attirando un crescente interesse per la sua vastità di nutrienti e composti bioattivi. Tra questi troviamo prodotti come acidi grassi essenziali, olio di fegato di merluzzo, condroitina, glucosamina, microalghe e molti altri, ognuno con potenziali applicazioni uniche e specifiche.

La tesi si prefigge di analizzare in profondità questi integratori alimentari, esaminando le loro proprietà, l'efficacia, la sicurezza, nonché eventuali problematiche

legate al loro consumo. Ciò include una disamina degli studi scientifici più recenti e rilevanti, delle linee guida, delle raccomandazioni per il consumo e delle possibili interazioni con altri nutrienti o farmaci.

In parallelo l'analisi si estenderà alle questioni di sostenibilità ambientale, economica e tecnologica legate alla produzione di questi integratori alimentari. Si terrà conto dell'impatto ecologico della raccolta, della produzione, delle questioni legate alla sovra-pesca, della tracciabilità della catena di approvvigionamento e del rapporto costi-benefici.

L'obiettivo della tesi è quindi quello di fornire un quadro globale che consideri sia gli aspetti legati alla salute umana che quelli legati all'impatto sul pianeta. Si intende stimolare una discussione costruttiva sull'argomento, promuovere ricerche future e incoraggiare un consumo consapevole e responsabile di questi prodotti. Questa tesi rappresenta un punto di partenza per tutti coloro che desiderano approfondire la conoscenza degli integratori alimentari di origine marina e il loro ruolo nel panorama della salute globale.



## 2 INTRODUZIONE

### 2.1 Definizione e normativa degli integratori alimentari

L'uso degli integratori alimentari è stato totalmente rivoluzionato negli ultimi anni, sia come complessità tecnica, come mercato e come finalità. Fino a 30 anni fa l'integratore alimentare era un semplice concentrato di nutrienti destinato a correggere un'eventuale carenza. Oggi è uno strumento versatile usato da numerose figure professionali in vari ambiti che spaziano dalla medicina, in chiave di terapia o di prevenzione, al benessere, al miglioramento delle prestazioni e molto altro ancora. Gli integratori alimentari, al giorno d'oggi, sono largamente diffusi e accessibili praticamente a chiunque; si può dire che effettivamente tutti almeno una volta nella vita hanno utilizzato, per i motivi più vari un integratore.

La definizione di integratore alimentare, così come riportato dalla Direttiva 2002/46/CE, attuata con il decreto legislativo 21 maggio 2004, n. 169 li indica come: *“prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate”*.

Un tipo di integratore diverso da quello alimentare è l'integratore di estratti e preparati vegetali, o botanicals. Questa categoria di integratori è disciplinata dal decreto ministeriale 10 agosto 2018, *“Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali”*. L'elenco delle piante ammesse e relative parti è indicato nell'allegato 1 del decreto ed attualmente è aggiornato al decreto dirigenziale del 26 luglio 2019.

L'integratore di sostanze e preparati vegetali è in sintesi un prodotto contenente degli estratti, più o meno concentrati, ricavati da piante o parti di esse. Il contenuto di principi attivi deve essere standardizzato, titolato e predosato, al pari degli altri integratori. La vastissima lista di piante utilizzabili, combinata con i vari effetti fisiologici che può avere il singolo preparato, rappresentano un prontuario in grado di offrire sostegno alla quasi totalità del corpo umano per ogni momento della vita.

## 2.2 Valutazione della necessità di utilizzo degli integratori

Premesso che una sana alimentazione deve essere sempre alla base di uno stile di vita orientato verso la salute e il benessere, l'integratore alimentare offre una serie di vantaggi e possibilità che il cibo non possiede.

Il primo vantaggio indiscusso è la praticità d'uso. Molti cibi richiedono preparazioni, talvolta elaborate, conservazione, ingombro e quantità che non sono compatibili con lo stile di vita della stragrande maggioranza delle persone. L'integratore è per legge in forma predosata e in piccole unità di consumo, che lo rendono praticamente tascabile e la cui assunzione è istantanea.

Un altro vantaggio è dovuto alla tecnologia applicata ai principi attivi in grado di potenziarne o modularne gli effetti. Un esempio può essere la curcuma, che come alimento tal quale ha una bassissima biodisponibilità, ma, in forma liposomiale, ha un assorbimento migliaia di volte superiore. Un altro esempio è il magnesio, che esiste come integratore in oltre venti molecole diverse, ognuna con le sue peculiarità che permettono di dare maggior enfasi ad un effetto piuttosto che ad un altro. Infatti, un integratore a base di magnesio glicerofosfato contribuisce spiccatamente al normale funzionamento del sistema nervoso, uno a base di magnesio citrato o carbonato può essere usato efficacemente per favorire il normale equilibrio elettrolitico.

L'integrazione offre ovviamente anche la possibilità di usufruire di nutrienti utili ma che normalmente sono contenuti in cibi non accessibili o non graditi. Un esempio in questo caso può essere rappresentato dagli acidi grassi essenziali omega 3. Essendo contenuti principalmente nel pesce azzurro fresco, non è facile l'approvvigionamento di questo cibo per chi abita nell'entroterra oppure può trovare difficoltosa la sua preparazione.

Il ruolo dell'alimentazione, dal favorire una salute ottimale fino anche alla gestione di molte patologie, è cosa risaputa da millenni. Il corpo umano è una macchina complessa il cui funzionamento ottimale è garantito da un perfetto equilibrio organizzato in vari livelli, dall'apparato più grande fino ai singoli organelli cellulari. Chiaramente una simile varietà e complessità di meccanismi biologici richiede, in ogni momento della nostra vita, la

presenza di un lungo elenco di nutrienti, ognuno dei quali con delle funzioni ben precise nell'organismo.

Il fabbisogno nutrizionale dell'essere umano è l'insieme di tutti i micro e macronutrienti, necessari a soddisfare le necessità dell'organismo, per svolgere le proprie funzioni. Questo insieme tuttavia varia da individuo a individuo e non è costante nel tempo e nello spazio, ovvero, a seconda delle condizioni della persona, le sue richieste nutrizionali possono cambiare. Fattori che influiscono su questo fabbisogno sono l'età, il sesso, la composizione corporea, la genetica, lo stato di salute o malattia, lo stile di vita, l'ambiente esterno, fattori sociali, culturali, psicologici, estetici e molti altri ancora. È evidente quindi che il fabbisogno di determinati nutrienti può in alcune persone avere livelli più alti o più bassi rispetto ad altre.

Per garantire un ottimale supporto ed efficacia sicuramente non ci devono essere carenze nutrizionali né, all'opposto, eccessi. Nei paesi industrializzati, dove il cibo è onnipresente, è spontaneo ipotizzare che le carenze nutrizionali siano assenti e che anzi sia maggiormente presente il rischio di eccessi. Nella realtà dei fatti la situazione non è esente da rischi. È opportuno fare alcune considerazioni:

- 1) Lo stile di vita imposto dalle società moderne, particolarmente frenetico, stressante, logorante tanto fisicamente quanto psicologicamente, ha stravolto le nostre necessità biologiche accrescendo il nostro fabbisogno di nutrienti.
- 2) L'umano attualmente si trova in una situazione di "discordanza evolutiva", ovvero la velocità con cui è cambiato l'ambiente in cui vive è fuori scala rispetto al tempo necessario per un adattamento a livello evolutivo o genetico. In pratica nutrienti che hanno ricoperto un ruolo marginale nei due milioni di anni di evoluzione dell'*Homo Sapiens Sapiens*, adesso si rivelano fondamentali.
- 3) Il cibo maggiormente reperibile oggi ha il problema di essere ipercalorico e iponutriente. Considerando la produzione accelerata delle materie prime, la raccolta di prodotti immaturi per favorirne la conservazione, anche per tempi lunghi, la trasformazione industriale e la cottura, il prodotto finale risulta pesantemente impoverito rispetto alla controparte naturale.

- 4) Lo stile di vita delle persone è progressivamente sempre più sedentario e automatizzato riducendo di fatto il fabbisogno calorico giornaliero; al contempo il cibo più appetibile, e più facilmente reperibile, è contraddistinto da una sempre maggiore densità calorica.
- 5) Un altro fenomeno che aggrava tutto questo è il fenomeno delle mode o “tribù alimentari”. Un numero molto vasto di persone si identifica in uno stile alimentare, praticandolo e spesso cercando di diffonderlo il più possibile. Il problema in questo caso è che, quasi sempre, sono regimi estremi che possono avere anche conseguenze gravi, esponendo chi li pratica a carenze nutrizionali o ad eccessi.
- 6) La recente diffusione di test genetici affidabili e attendibili ha permesso di identificare in varie fasce della popolazione alcuni polimorfismi che modificano le necessità individuali di nutrienti. Alcuni individui portatori di determinate varianti genetiche hanno infatti fabbisogni diversi da altri, sia per motivi diretti sia indiretti, e questi fabbisogni diversi rimangono tali per tutta la vita.
- 7) L’uso massiccio di farmaci, anche di uso comune e senza prescrizione medica, o di sostanze psicotrope come l’alcool, il tabacco, lo zucchero e le sostanze stupefacenti, altera in maniera significativa le richieste di nutrienti. Di particolare rilevanza sono le DIND (*Drug Induced Nutrient Depletion*) ovvero la condizione in cui l'uso di un farmaco porta a una carenza di specifici nutrienti nel corpo. Questo può accadere in vari modi, ad esempio: interferenza con l’assorbimento di alcuni nutrienti specifici, aumento dell’escrezione di alcuni nutrienti o aumento del metabolismo di alcuni nutrienti. (Pelton, LaValle, J.B., 2001)

Da quanto detto è evidente la presenza di un grave problema, ovvero da un lato si ha un aumento della richiesta biologica di nutrienti e una riduzione dell’introito calorico, dall’altro si ha una disponibilità immediata di cibo ipercalorico e iponutriente. Le conseguenze più comuni sono la sempre maggior diffusione delle microcarenze subcliniche. Con il termine “microcarenze subcliniche” ci si riferisce a carenze di nutrienti che non sono sufficientemente gravi da causare sintomi clinici evidenti ma che possono influire sulla funzione del corpo e sulla salute generale. Queste carenze possono riguardare vitamine, minerali, amminoacidi, acidi grassi e altri nutrienti essenziali. In molti casi, le microcarenze subcliniche possono passare inosservate per

lungo tempo perché non causano sintomi immediati. Tuttavia, possono influire sulla funzione cellulare e metabolica e, se non vengono affrontate, possono aumentare il rischio di malattie croniche, come le malattie cardiovascolari, il diabete e l'osteoporosi. Ad esempio, una carenza subclinica di vitamina D può non causare sintomi immediati, ma può aumentare il rischio di osteoporosi, di malattie autoimmuni e disturbi psicologici. Allo stesso modo, una carenza subclinica di acidi grassi omega-3 può non causare sintomi evidenti ma può influire sulla salute e sulle prestazioni del cervello e del cuore. Le situazioni di microcarenze subcliniche spesso non sono diagnosticate dal momento che possono richiedere esami specifici, raramente prescritti nei controlli di routine, e considerando che i sintomi potrebbero non essere evidenti o potrebbero essere attribuiti ad altre cause. Per finire, il trattamento delle microcarenze subcliniche di solito implica modifiche alla dieta o allo stile di vita che spesso risultano sgradite alla popolazione (AmesBN, 2006).

In quest'ottica la possibilità di usufruire di un gran numero di sostanze nutrienti, isolate o combinate, permette di compensare per buona parte il problema, ricordando però che si tratta più di una pezza a valle piuttosto che una soluzione a monte.

La biodiversità marina rappresenta una risorsa preziosa per la salute umana essendo una fonte privilegiata di composti bioattivi, come omega-3, antiossidanti, vitamine e minerali. La problematica più spinosa è il rispetto per questo delicato ambiente che implica la gestione responsabile delle sue risorse. La pesca eccessiva, la distruzione degli habitat marini e il cambiamento climatico sono minacce costanti per la biodiversità marina (FAO, 2018). L'utilizzo insostenibile delle risorse marine può solo accentuare queste pressioni. Dal punto di vista dell'industria degli integratori è importante considerare l'impatto ambientale, piuttosto ridotto, della produzione di questi prodotti; la maggior parte delle materie prime infatti derivano dagli scarti dell'industria alimentare ittica, come lische, teste, cartilagini, frattaglie e squame e, in aggiunta, la maggior parte delle specie interessate non sono specie a rischio o comunque sono severamente tutelate da rigide regolamentazioni. L'industria nutraceutica ha la responsabilità di promuovere pratiche di produzione sostenibili che possono includere l'adozione di metodi di coltivazione e pesca che rispettino

l'ambiente, l'ottimizzazione dei processi produttivi per ridurre i rifiuti, garantire un equo accesso alle risorse marine e una loro distribuzione sostenibile.

Il presente lavoro si propone di esaminare nel dettaglio i vari integratori alimentari, con potenziale di utilizzo nell'ottica del benessere, ricavati dall'ambiente marino. Saranno discussi effetti, processi produttivi, criticità e vantaggi di ogni singolo prodotto dal punto di vista salutistico, industriale, ambientale ed economico.

# **3 PANORAMICA SUGLI INTEGRATORI ALIMENTARI**

## **3.1 Formulazione di un integratore alimentare**

La formulazione di un integratore alimentare comporta una serie di passaggi chiave che includono l'estrazione della materia prima, la purificazione dei principi attivi, la titolazione, l'aggiunta di principi attivi sinergici, le tecnologie per la conservazione, la valutazione della biodisponibilità e le diverse tipologie di somministrazione.

L'estrazione della materia prima è il primo passaggio cruciale nel processo di creazione di un integratore alimentare. A seconda della natura del principio attivo, possono essere utilizzate diverse fonti, come piante, funghi, animali, alghe o microorganismi. Il processo di estrazione può variare notevolmente a seconda della specifica materia prima e del principio attivo. Il primo passaggio consiste nella trasformazione della materia prima intera in una preparazione adatta al rispettivo processo di estrazione. A titolo d'esempio la materia prima può essere tritata, pressata, macinata o polverizzata. Il secondo passaggio prevede la separazione dei principi attivi dalla matrice della materia prima precedentemente ottenuta. I metodi più usati possono essere l'infusione, la decozione, la macerazione e l'estrazione con solventi organici o acquosi.

Una volta che i principi attivi sono stati estratti, segue un processo di purificazione per rimuovere le impurità indesiderate. Queste impurità possono essere di vario tipo, tra cui residui di solventi, contaminanti ambientali o componenti della materia prima stessa che non contribuiscono all'effetto desiderato dell'integratore. La purificazione può anche essere necessaria per isolare e concentrare specifici principi attivi da una miscela di composti estratti. Ci sono diverse tecniche utilizzate per la purificazione dei principi attivi, le più usate sono: la filtrazione, la centrifugazione, la distillazione, in particolar modo quella molecolare, l'evaporazione e la cristallizzazione. La scelta del metodo di purificazione dipende dal tipo di principio attivo, dalla matrice di estrazione, dalle impurità presenti e da considerazioni economiche. In molti casi, possono essere necessari diversi

passaggi di purificazione per ottenere un principio attivo di qualità adeguato all'uso in integratori alimentari.

Una volta purificato il principio attivo viene combinato in quantità precise con altri ingredienti per creare la formulazione finale dell'integratore alimentare. Questi ingredienti aggiuntivi possono includere eccipienti, agenti di carica, stabilizzanti, edulcoranti, coloranti, aromi e altri principi attivi che possono avere un effetto sinergico. La selezione di questi ingredienti dipende da diversi fattori, tra cui la natura del principio attivo, il metodo di somministrazione previsto, i requisiti di stabilità e conservazione, le preferenze del consumatore e ovviamente l'effetto desiderato. Il metodo di somministrazione dell'integratore può influenzare notevolmente la sua formulazione. Per esempio, gli integratori possono essere formulati come capsule, compresse, polveri, liquidi, gocce o gomme da masticare. Ognuno di questi formati ha i propri requisiti in termini di stabilità, biodisponibilità e accettabilità da parte del consumatore. Ad esempio, le compresse e le capsule richiedono eccipienti che aiutano a tenere insieme i principi attivi e a facilitare la loro compressione o incapsulamento.

La biodisponibilità, ovvero la quantità e velocità con cui un principio attivo è assorbito nel sistema circolatorio e reso disponibile nel sito d'azione nel corpo, è un fattore chiave da considerare nella formulazione dell'integratore. Alcuni principi attivi possono richiedere l'uso di tecnologie di rilascio specializzate, come liposomi, nanoparticelle o formulazioni a rilascio prolungato per migliorare la loro biodisponibilità. I liposomi sono piccole vescicole costituite da strati di fosfolipidi simili a quelli presenti nelle membrane cellulari. Possono essere utilizzati per incapsulare una varietà di principi attivi, sia idrofilici che idrofobici, migliorandone la biodisponibilità. I liposomi possono proteggere i principi attivi dalla degradazione nell'apparato gastro-digerente, promuovere l'assorbimento attraverso la parete intestinale e migliorare la veicolazione del principio attivo nel sito d'azione (Akbarzadeh et al., 2013). I fitosomi, similmente ai liposomi, sono complessi tra i fosfolipidi e i composti polifenolici delle piante. Questa tecnologia può migliorare notevolmente la biodisponibilità dei composti polifenolici, che sono spesso mal assorbiti nel tratto gastrointestinale a causa della loro natura idrofobica (Kidd, 2009). Le soluzioni colloidali sono sistemi in cui particelle molto piccole (da 1 a 1000 nm) di un soluto sono distribuite uniformemente all'interno di un solvente. Questi sistemi, che includono



soluzioni di nanoparticelle e micelle, possono veicolare principi attivi normalmente mal assorbiti o degradati nel tratto gastrointestinale (Souto et al., 2020). Un altro metodo per migliorare la biodisponibilità di un principio attivo è l'aggiunta della piperina, un alcaloide trovato nel pepe nero, che ha dimostrato di migliorare la biodisponibilità di vari principi attivi. Si pensa che la piperina funzioni aumentando l'assorbimento intestinale, inibendo il metabolismo dei principi attivi nel fegato e aumentando la permeabilità delle cellule intestinali (Srinivasan, 2007).

A completamento della progettazione di un integratore alimentare si deve garantire una conservazione adeguata del principio attivo, in condizioni ottimali, almeno fino alla data di scadenza. Da ciò si evince che la conservazione e il prolungamento della shelf-life dell'integratore alimentare sono aspetti fondamentali. Tra le strategie più comunemente utilizzate si può citare l'uso di stabilizzanti, conservanti e particolari metodi di confezionamento e conservazione. Gli antiossidanti, ad esempio, possono essere utilizzati per prevenire l'ossidazione di principi attivi sensibili all'ossigeno, come è consueto per la vitamina E aggiunta agli acidi grassi omega-3 (Frankel, 2014). Gli agenti chelanti, come l'EDTA, possono essere utilizzati per legare i metalli che possono catalizzare reazioni di degradazione (Reich et al., 2014). L'uso di conservanti, ovvero sostanze che inibiscono la crescita di microrganismi, come batteri e funghi, possono essere particolarmente importanti in formulazioni liquide, che possono fornire un ambiente favorevole alla crescita microbica (Branen et al., 2001).

La scelta del confezionamento può altresì avere un impatto significativo sulla shelf-life di un integratore alimentare. L'uso di contenitori di vetro colorato o i blister possono ad esempio proteggere i principi attivi dalla fotodegradazione. Allo stesso modo, i contenitori ermetici possono proteggere i principi attivi dall'umidità e dall'ossigeno. Il confezionamento con atmosfere modificate o gas inerti, come ad esempio l'azoto, può ulteriormente ridurre l'esposizione all'ossigeno (Robertson, 2013). Le condizioni di conservazione, come la temperatura e l'umidità, dovrebbero essere controllate e mantenute entro specifiche range per evitare la degradazione del prodotto. Ad esempio, molti principi attivi sono stabili a temperatura ambiente, ma possono degradarsi rapidamente a temperature più elevate. Allo stesso modo, l'umidità può accelerare molte reazioni di degradazione e può causare problemi con alcune forme di dosaggio, come le

compresse (Waterman & Adami, 2015). Tutte queste strategie contribuiscono a garantire che l'integratore alimentare mantenga la sua efficacia e sicurezza per tutta la durata della sua shelf-life.

Un altro aspetto fondamentale riguarda la sicurezza e l'efficacia dell'integratore, due elementi critici che devono essere valutati accuratamente durante lo sviluppo del prodotto. Questa valutazione può coinvolgere una serie di studi pre-clinici e clinici, nonché l'osservanza delle linee guida normative. I test di sicurezza pre-clinici sono spesso condotti utilizzando modelli animali per identificare eventuali effetti tossici del principio attivo o dell'intera formulazione dell'integratore. Questi studi possono includere test di tossicità acuta e cronica, test di genotossicità e studi di tossicità riproduttiva (OECD, 2021). Per alcuni integratori, possono essere necessari studi di sicurezza specifici, come test allergenici, soprattutto se contengono ingredienti noti per causare reazioni allergiche.

La valutazione dell'efficacia, invece, solitamente comporta studi clinici su volontari umani in maniera assai simile ai farmaci. Questi studi sono progettati per determinare se l'integratore ha l'effetto desiderato, per stabilire la dose efficace e per identificare eventuali effetti collaterali. Le linee guida normative per gli integratori alimentari variano a seconda del paese; in generale le autorità normative richiedono che le affermazioni di efficacia fatte per gli integratori alimentari siano supportate da prove scientifiche.

L'ultimo step prima della commercializzazione di un integratore alimentare è l'etichettatura del prodotto. La progettazione dell'etichetta di un integratore alimentare richiede una conoscenza approfondita della legislazione applicabile e dei requisiti normativi specifici del mercato in cui il prodotto sarà venduto. In Europa la normativa di riferimento è il Regolamento (CE) N. 1924/2006, che regola l'utilizzo di affermazioni nutrizionali e sulla salute degli alimenti. Il processo di stesura dell'etichetta inizia con l'identificazione delle informazioni obbligatorie da includere. Queste includono il nome del prodotto, l'elenco degli ingredienti, la quantità netta del prodotto, la data di scadenza, le istruzioni per l'uso e la conservazione, il nome e l'indirizzo dell'operatore del settore alimentare e il paese di origine o provenienza. Successivamente, si deve decidere se includere o meno affermazioni sulla salute, o "*claims*". Tali *claims* devono essere basati su prove scientifiche accettate e devono essere facilmente comprensibili per il consumatore medio. I *claims* non possono essere fuorvianti e non possono affermare che il consumo di

un integratore alimentare da solo possa prevenire, trattare o curare malattie umane. In Europa, l'EFSA (European Food Safety Authority) è l'organismo incaricato di valutare i *claims* sulla salute prima che possano essere utilizzati. Questo processo può richiedere diversi mesi o anni e implica la presentazione di un dossier completo di prove scientifiche a sostegno del *claim* proposto. Una volta approvato, il *claim* può essere utilizzato nelle etichette degli integratori alimentari in tutta l'UE. È doveroso ricordare che anche i *claims* nutrizionali, che affermano, suggeriscono o implicano la presenza, l'assenza o un basso o alto contenuto di un nutriente, devono essere approvati dall'EFSA.

## **3.2 Integratori alimentari ricavati dalle alghe**

### **3.2.1 Olio algale**

L'olio algale è una fonte importante di acidi grassi polinsaturi a lunga catena, tra cui l'acido docosaesaenoico (DHA) e l'acido eicosapentaenoico (EPA), che sono noti per i loro benefici per la salute umana. Data l'importanza di questi acidi grassi nella salute cardiovascolare, cerebrale e oculare, c'è un crescente interesse nell'utilizzo dell'olio algale come integratore alimentare (Nichols & McManus, 2016).

L'estrazione dell'olio dalle alghe richiede una rottura efficace della parete cellulare per liberare gli acidi grassi contenuti all'interno. Tra le tecniche più comunemente utilizzate si annoverano l'estrazione con solventi, l'estrazione con fluidi supercritici e l'estrazione meccanica (Ryckebosch et al., 2012). L'estrazione con solventi utilizza sostanze come l'etanolo o l'esano per estrarre gli acidi grassi dalle alghe. Questo metodo è efficiente e conveniente ma presenta sfide ambientali e di sicurezza relative alla presenza di tracce di solvente nel prodotto finale o alle difficoltà di contenimento e smaltimento dei prodotti utilizzati (Halim et al., 2012). L'estrazione con fluidi supercritici utilizza gas, come il diossido di carbonio, a pressioni e temperature elevate per estrarre gli acidi grassi. Questa tecnica è ecologica e può offrire rese più elevate ma richiede attrezzature specializzate e può essere più costosa (Ryckebosch et al., 2012). Dopo l'estrazione, l'olio algale deve essere purificato per rimuovere eventuali contaminanti tra cui metalli pesanti, pesticidi e altre sostanze potenzialmente nocive. Diverse tecniche di purificazione possono essere utilizzate ma la più efficiente è indubbiamente la distillazione molecolare. Questo metodo consente di ottenere un olio algale di alta qualità e sicuro per il consumo umano (Jacquemot et al., 2018).

Una volta purificato, l'olio algale può essere incorporato in vari formati di integratori alimentari, tra cui capsule, softgels o liquidi. Questi formati sono scelti in base alla stabilità del prodotto, alla biodisponibilità dell'olio, alla facilità di somministrazione e alle preferenze del consumatore (Sanguansri & Augustin, 2012). Gli antiossidanti, come la vitamina E o il rosmarino, possono essere aggiunti alla formulazione per prevenire l'ossidazione dell'olio, che può ridurre la qualità e l'efficacia dell'integratore. Abbassare il rischio di ossidazione è fondamentale in quanto si limita la formazione di composti

perossidici e idroperossidi, che sono potenzialmente tossici (Yang et al., 2016). L'olio algale può essere microincapsulato per migliorare ulteriormente la sua stabilità e biodisponibilità. La microincapsulazione può anche mascherare eventuali sapori o odori sgradevoli dell'olio, rendendo l'integratore più accettabile per i consumatori (Lemahieu et al., 2018).

L'olio algale, per via dei suoi effetti fluidificanti del sangue è controindicato in persone in terapia anticoagulante per via del suo effetto sinergico. Il dosaggio consigliato di omega-3 a scopo preventivo per un individuo sano è di 0.5 - 1g al giorno; per esercitare un effetto antiinfiammatorio e antidolorifico è di 2-3g al giorno; per ottenere un effetto sulla performance fisica è di 3-4g al giorno; infine, per favorire il dimagrimento la dose è superiore a 5gr.

### **3.2.2 Astaxantina**

L'astaxantina, un carotenoide naturale, ha suscitato un interesse crescente negli ultimi anni per le sue eccezionali proprietà antiossidanti e anti-infiammatorie. È presente in diverse specie di alghe e pesci e viene spesso riferita come la "regina dei carotenoidi" per il suo potenziale beneficio per la salute umana. I campi di applicazione dell'astaxantina comprendono la promozione della salute della pelle, la protezione contro i danni dei raggi UV, il miglioramento della salute degli occhi, del cuore, e il sostegno al sistema immunitario (Fakhri et al., 2018).

L'astaxantina può essere estratta da diverse fonti, ma la fonte più comune è l'alga *Haematococcus pluvialis*. Il processo di estrazione dell'astaxantina da quest'alga inizia con la rottura delle pareti cellulari, seguita da una serie di fasi di estrazione e purificazione (Capelli et al., 2018). La distruzione delle pareti cellulari viene effettuata tramite metodi meccanici o chimici, come l'uso di un omogeneizzatore ad alta pressione o di un solvente come il metanolo (Boussiba, 2000). Il passo successivo è l'estrazione dell'astaxantina utilizzando un solvente, come l'etanolo o l'esano (Lorenz & Cysewski, 2000).

La formulazione di un integratore alimentare a base di astaxantina richiede attenzione particolare alla stabilità del composto. L'astaxantina è un antiossidante potente ma è anche altamente sensibile alla luce, al calore e all'ossidazione (Higuera-Ciapara et al., 2006). L'incapsulamento dell'astaxantina in liposomi o nanoparticelle è una

strategia comune per proteggere l'astaxantina da queste condizioni e ne migliora anche la sua biodisponibilità.

La sicurezza e l'efficacia dell'astaxantina come integratore alimentare sono state ampiamente studiate. Diversi studi clinici hanno dimostrato che l'astaxantina è sicura da consumare e ha benefici rilevanti sulla salute tra cui la riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione, l'incremento delle difese immunitarie e l'ottimizzazione della salute della pelle (Davinelli et al., 2018).

I dosaggi di astaxantina si attestano tra i 4 e i 12 mg al giorno, in concomitanza dei pasti per un periodo lungo, anche 12 settimane.

### **3.2.3 Fucus**

Il *Fucus vesiculosus*, comunemente noto come fucus, è una specie di alga bruna che cresce in molte parti del mondo, comprese le coste atlantiche di Europa e Nord America. Il suo uso nella medicina tradizionale ha una lunga storia. È largamente usato per il trattamento di problemi tiroidei per via del suo elevato contenuto di iodio (Holdt & Kraan, 2011). Recentemente la ricerca scientifica ha cominciato a validare il potenziale del fucus come integratore alimentare, valutando il suo profilo nutrizionale e le sue proprietà bioattive (Sánchez-Machado et al., 2004).

Il fucus è noto per la sua ricchezza in polisaccaridi come il fucoidano e l'acido alginico. Il fucoidano è un polisaccaride solfato complesso costituito da unità di acido l-fucosico legate tramite legami glicosidici, con diversi gruppi solfato e acetile attaccati (Ale et al., 2011). Negli ultimi decenni, il fucoidano è stato oggetto di intensi studi scientifici per le sue molteplici attività biologiche e potenziali applicazioni in medicina e salute. Tra le proprietà riconosciute del fucoidano si annoverano attività antivirali, antitumorali, antinfiammatorie e immunomodulatorie (Fitton, 2015). È stato dimostrato anche che il fucoidano ha proprietà anticoagulanti, antitrombotiche e lipidemiche, che potrebbero avere applicazioni nella prevenzione e nel trattamento delle malattie cardiovascolari (Kim et al., 2019).

L'acido alginico, o alginato, è un polisaccaride naturale costituito da residui di acido  $\beta$ -D-mannuronico (M) e  $\alpha$ -L-guluronico (G) in proporzioni variabili, dipendenti dalla specie

di alga da cui viene estratto (Schipper et al., 2006). In medicina e in campo salutistico l'acido alginico, grazie alle sue proprietà gelificanti, filmogene e viscosizzanti, ha diverse applicazioni in una varietà di prodotti farmaceutici e integratori alimentari (George and Abraham, 2006). In particolare è utilizzato negli antiacidi per il trattamento di disturbi gastrointestinali, come l'acidità e il reflusso gastroesofageo, dove forma una barriera protettiva nella parte superiore dello stomaco, prevenendo il reflusso dell'acido verso l'esofago (Mandel et al., 2000). L'acido alginico è anche ampiamente usato come ingrediente negli integratori alimentari per la perdita di peso. Esso infatti forma un gel viscoso nell'acqua, che può aiutare a promuovere la sazietà e ridurre l'assunzione di cibo (Jensen et al., 2015).

Oltre a questi polisaccaridi il fucus è anche un'importante fonte di minerali, tra cui iodio, potassio, magnesio, calcio e ferro, e composti bioattivi come polifenoli, steroli e vitamine, come la C e la E, che possono svolgere un ruolo significativo nel supportare la salute umana (Parys et al., 2009). Un particolare composto degno di nota è la fucoxantina, un carotenoide caratterizzato da una struttura che include un anello non-aromatico con un gruppo allilico sostituito da un ossigeno (Maeda et al., 2005). Negli ultimi anni la fucoxantina ha suscitato grande interesse nella comunità scientifica grazie alle sue promettenti proprietà antiossidanti, antinfiammatorie, antitumorali e anti-obesità (Gammone et al., 2015). La fucoxantina ha altresì mostrato di poter modulare diversi *pathway* molecolari inclusa l'inibizione della lipogenesi e l'induzione dell'apoptosi nelle cellule tumorali (Kim et al., 2013).

Gli integratori alimentari a base di fucoxantina sono spesso utilizzati per promuovere la perdita di peso e migliorare la salute metabolica, grazie alla capacità di questo carotenoide di migliorare il metabolismo dei lipidi (Abidov et al., 2009). È altresì usato anche per la prevenzione e il trattamento di diverse malattie croniche, tra cui le malattie cardiovascolari e il diabete (Gammone et al., 2015).

La formulazione di un integratore alimentare a base di fucus, o dei suoi principi attivi, richiede una attenta valutazione dei processi di estrazione e stabilizzazione. Per estrarre i composti bioattivi si possono utilizzare tecniche come l'estrazione con solventi, l'estrazione con fluidi supercritici o l'estrazione assistita ad ultrasuoni (Rodriguez-Jasso et al., 2011). Dopo l'estrazione il materiale può essere essiccato o liofilizzato per preservare

i composti attivi (Zayed & Ulber, 2019). L'estratto di fucus ottenuto può essere infine formulato in varie forme quali capsule, compresse o polvere, a seconda delle preferenze e delle esigenze dei consumatori.

La sicurezza e l'efficacia di un integratore alimentare a base di fucus, dato l'elevato contenuto di iodio, devono essere valutate attraverso una serie di studi preclinici e clinici. Infatti il fucus può rappresentare un rischio per le persone con ipersensibilità allo iodio o con patologie tiroidee (Teas et al., 2007). È fondamentale quindi monitorare attentamente il contenuto di iodio durante le varie fasi di produzione. Studi sull'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione (ADME) dei composti bioattivi del fucus dovrebbero successivamente essere condotti per stabilirne quindi il profilo di sicurezza ed efficacia (McClure et al., 2015).

I dosaggi di fucoxantina si attestano tra i 2.4 e gli 8 mg al giorno.



### **3.2.4 Microalghe**

Le microalghe sono organismi unicellulari o pluri-cellulari, appartenenti al dominio Eucariota, in grado di effettuare la fotosintesi similmente alle piante terrestri. Le microalghe comprendono una vasta gamma di specie che crescono in diverse condizioni ambientali, che variano da acqua dolce, a salmastra, a salina, con varie temperature, pH e concentrazioni diverse di nutrienti. A differenza delle piante superiori, le microalghe si adattano rapidamente ai cambiamenti ambientali e sono in grado di produrre biomassa in tempi relativamente brevi.

Negli ultimi anni le microalghe hanno suscitato un notevole interesse scientifico e commerciale a causa della loro capacità di produrre una lunga serie di composti bioattivi, tra cui proteine, carboidrati, lipidi, vitamine e minerali, così come vari metaboliti secondari con potenziali benefici per la salute. Le più importanti nel settore dell'integrazione alimentare sono la spirulina, la chlorella e la klamath.

#### **3.2.4 a. Spirulina**

La spirulina è un tipo di microalga blu-verde molto conosciuta per la sua ricchezza di nutrienti, tra cui proteine, vitamine, minerali e acidi grassi essenziali. È anche un'ottima fonte di pigmenti naturali, come la clorofilla e la ficocianina, e di composti bioattivi con potenziale effetto antiossidante e anti-infiammatorio.

La ficocianina è uno dei più importanti e studiati composti ricavati dalla spirulina. È una proteina pigmentata di colore blu, fotosintetica e in grado di assorbire luce di lunghezza d'onda specifica e trasferirne l'energia durante la fotosintesi (Glazer, 1994). Le applicazioni mediche e salutistiche della ficocianina derivano dal suo forte potere antiossidante e dalle sue proprietà anti-infiammatorie, immunomodulanti, neuroprotettive e antitumorali (Chen and Wong, 2008; Romay et al., 2003). La ficocianina ha dimostrato di poter ridurre l'infiammazione inibendo la produzione di mediatori pro-infiammatori come le citochine e le prostaglandine (Remirez et al., 2002). La ficocianina ha dimostrato anche potenziali proprietà epatoprotettive (Vadiraja, B.B., et al., 1998). Gli studi hanno mostrato che può ridurre la tossicità epatica e migliorare la funzione del fegato, agendo come un efficace rimedio naturale in caso di danno da epatotossicità. Recentemente è stato anche scoperto che la ficocianina possiede proprietà anti-

cancerogene. È stata dimostrata la sua capacità di inibire la proliferazione cellulare e indurre l'apoptosi selettivamente nelle cellule tumorali, senza avere effetti tossici sulle cellule normali (Li, B., et al., 2017). Questo rende la ficocianina un promettente agente di supporto nel trattamento del cancro. Un'altra importante applicazione della ficocianina riguarda la sua potenziale utilità nella gestione del diabete. Si è osservato che la ficocianina può migliorare l'insulino-sensibilità e ridurre i livelli di glucosio nel sangue, suggerendo un suo possibile ruolo nel controllo glicemico (Huang, H., et al., 2016). La ficocianina ha dimostrato inoltre di possedere proprietà anti-allergiche. Può infatti inibire il rilascio di istamina da parte dei mastociti, svolgendo un ruolo potenziale nel supporto al trattamento delle allergie (Hirata, T., et al., 2000).

La spirulina viene coltivata in grandi vasche di acqua salata alcalina sotto luce solare. Dopo la coltivazione le alghe vengono raccolte attraverso la filtrazione o la centrifugazione (Abd El-Baky et al., 2014). L'estrazione della spirulina può essere effettuata utilizzando l'essiccazione a spruzzo, l'essiccazione a tamburo e la liofilizzazione. Questi metodi consentono di ottenere un prodotto in polvere con un'alta concentrazione di composti bioattivi (Kumar et al., 2016). Il successivo trattamento prevede la purificazione della spirulina tramite tecniche di filtrazione. La purificazione è un passaggio fondamentale per rimuovere le possibili contaminazioni, come batteri, virus o metalli pesanti, che possono avvenire durante la coltivazione. (Enzing et al., 2014). La spirulina pura in polvere ottenuta infine può essere utilizzata come integratore alimentare in vari formati, tra cui capsule, tablet, softgels o polveri, ma può anche essere utilizzata come ingrediente nei cosiddetti *functional foods*. Il formato scelto dipende da vari fattori, tra cui la stabilità del prodotto, la facilità di somministrazione e le preferenze del consumatore (Capelli & Cysewski, 2010). Nella formulazione dell'integratore, la spirulina può essere combinata con altri ingredienti sinergici, come vitamine, minerali o estratti vegetali. Ad esempio, la spirulina è spesso associata alla vitamina C, per ottimizzare l'assorbimento del ferro (Gupta et al., 2017).

Per migliorare la stabilità e la biodisponibilità della spirulina, possono essere utilizzate tecniche di microincapsulazione o nanoincapsulazione. Queste tecniche possono anche aiutare a mascherare il sapore o l'odore potenzialmente sgradevole della spirulina, migliorando l'accettabilità del prodotto da parte dei consumatori (Cherroud et al., 2018).

La spirulina è un ingrediente che sta acquisendo sempre più popolarità e interesse, in particolar modo per i consumatori che seguono un regime alimentare vegano, in quanto è una delle rare fonti alimentari vegetali di vitamina B12. La questione della biodisponibilità della vitamina B12 dalla spirulina tuttavia è piuttosto controversa. Molti studi hanno rilevato quantità significative di vitamina B12 in prodotti a base di spirulina ma la maggior parte di questa vitamina B12 sembra essere in forma pseudovitaminica, ovvero sono analoghi non biologicamente attivi nell'uomo della vitamina B12 (Watanabe et al., 1999). Studi su animali e umani hanno dimostrato che la vitamina B12 della Spirulina non è biodisponibile. Un esperimento su umani ha mostrato che la spirulina non ha alcun effetto sullo stato di vitamina B12 di soggetti vegetariani, nonostante l'assunzione regolare di questa microalga (Dagnelie et al., 1991). In conclusione, nonostante il suo contenuto apparentemente elevato di vitamina B12, la spirulina non sembra essere una fonte efficace di vitamina B12 biodisponibile per gli umani. Al contrario, l'assunzione di Spirulina potrebbe potenzialmente interferire con l'assorbimento di vitamina B12 da altre fonti a causa della competizione con gli analoghi della vitamina B12.

La dose giornaliera raccomandata per la spirulina può variare da 1 a 3 grammi, ma può essere aumentata fino a 10 grammi al giorno per specifiche esigenze nutrizionali.

### **3.2.4 b. Chlorella**

La chlorella è un genere di alghe verdi unicellulari che appartengono alla divisione Chlorophyta. Esistono oltre 30 differenti specie di chlorella ma le più studiate per le applicazioni in ambito nutrizionale sono la *Chlorella vulgaris* e la *Chlorella pyrenoidosa*. Queste microalghe si trovano comunemente in ambienti di acqua dolce in tutto il mondo, inclusi laghi, stagni e fiumi, ma possono anche adattarsi a vivere in una varietà di condizioni ambientali che vanno da zone temperate a tropicali (Bock et al., 2011).

La Chlorella è un genere di alghe verdi principalmente apprezzata per il ricco profilo nutrizionale comprendente proteine, vitamine, minerali e acidi grassi essenziali. È anche nota per la sua elevata concentrazione di clorofilla, da cui prende il nome; il suo componente più interessante però è il cosiddetto Fattore di Crescita della Chlorella (CGF).

Il CGF è un complesso di acidi nucleici (DNA e RNA), peptidi, vitamine, minerali, polisaccaridi e beta-glucani correlato alla straordinaria velocità di riproduzione della

Chlorella. In condizioni di crescita favorevoli infatti la Chlorella è in grado di moltiplicarsi quattro volte ogni 20-24 ore (Merchant & Andre, 2001). Questa proprietà ha portato a studiare il CGF e le sue possibili applicazioni per la salute umana riscontrando vari benefici. Il CGF promuove la crescita e riparazione dei tessuti, l'ottimizzazione della salute intestinale, il rafforzamento del sistema immunitario, la disintossicazione dell'organismo e il miglioramento dell'energia e della resistenza fisica (Hidese et al., 2017).

La Chlorella è generalmente coltivata in grandi vasche aperte, o in bioreattori chiusi, sotto luce solare o artificiale. Dopo la coltivazione le alghe vengono raccolte attraverso un processo di centrifugazione (Ursu et al., 2015). L'estrazione della Chlorella può essere effettuata attraverso la liofilizzazione o l'essiccazione a spruzzo, che permettono di ottenere un prodotto in polvere ricco di composti bioattivi. La Chlorella ha però una robusta parete cellulare che può ostacolare la digestione e l'assorbimento dei nutrienti in essa contenuti. Per ovviare a questo problema è necessario effettuare la rottura della parete cellulare mediante trattamenti fisici, come la lisi ultrasonica, o chimici (Chacón-Lee & González-Mariño, 2010). La successiva fase purificazione della Chlorella è un altro passaggio essenziale per garantire la sicurezza del prodotto finale rimuovendo eventuali contaminanti, come batteri, virus o metalli pesanti. Questo processo può essere effettuato con tecniche di filtrazione o centrifugazione (Ursu et al., 2015).

Una volta estratta e purificata la Chlorella in polvere, in maniera assai simile alla spirulina, può essere incorporata in vari formati di integratori alimentari, come capsule, tablet, softgels o polveri. La scelta del formato dipende da vari fattori, come la stabilità del prodotto, la facilità di somministrazione e le preferenze del consumatore (Wang et al., 2018). Durante la formulazione la Chlorella può essere combinata con altri ingredienti per potenziare i suoi effetti benefici; ad esempio, l'associazione di Chlorella con probiotici può migliorare la biodisponibilità dei nutrienti e avere effetti sinergici sulla salute dell'intestino (Sibi, 2016). Per migliorare ulteriormente la stabilità, la biodisponibilità e l'esperienza organolettica, possono essere utilizzate tecniche di microincapsulazione o nanoincapsulazione (Chacón-Lee & González-Mariño, 2010).

La dose giornaliera raccomandata per la chlorella può variare fino a 1.5g al giorno per gli adulti. A causa dell'alto contenuto di vitamina K e anche per via dei suoi effetti di

aumento dell'ematocrito la chlorella è sconsigliata per gli individui sottoposti a terapia anticoagulante.

### **3.2.4 c. Klamath**

L'*Aphanizomenon flos-aquae* (AFA) è un tipo di cianobatterio o alga azzurra-verde, che si trova in abbondanza nel Lago Klamath nell'Oregon, Stati Uniti, da cui prende il nome comune di Klamath. L'alga klamath è una delle poche alghe d'acqua dolce che possono essere consumate direttamente dall'uomo. È nota per il suo elevato contenuto di proteine, fino a circa il 60% del suo peso secco, vitamine, in particolare il gruppo, la K e il beta carotene, minerali, acidi grassi essenziali come gli Omega-3 (Benedetti et al., 2004) e per il suo contenuto di composti bioattivi, come fenoli, clorofilla e fitocianine. È inoltre una delle poche fonti conosciute di feniletilammina (PEA), un composto organico che può agire come un neurotrasmettitore nel cervello umano e che è stato associato all'aumento del benessere e dell'umore (Szabo et al., 2002).

Sono stati riportati numerosi benefici per la salute legati al consumo di klamath, tra cui supporto al sistema immunitario, neuroprotezione e riduzione dell'infiammazione (Ku et al., 2013).

La raccolta di klamath è un processo stagionale, tipicamente effettuato da metà giugno a metà novembre quando le popolazioni di alghe raggiungono il picco. Quindi, a maturazione avvenuta, le alghe vengono raccolte attraverso un processo di filtrazione a rete (Saker et al., 2005).

L'estrazione può essere effettuata attraverso processi di liofilizzazione o essiccazione a spruzzo, per ottenere un prodotto in polvere concentrato. La liofilizzazione in particolare è considerata come il metodo di essiccazione più delicato in grado di preservare meglio la struttura e i composti bioattivi delle alghe (Galasso et al., 2017). La purificazione della klamath, similmente alle altre microalghe, è un passaggio cruciale per garantire la sicurezza del prodotto finale; essa avviene tramite le stesse metodiche di filtrazione usate per la spirulina e la chlorella (Benedetti et al., 2004).

Una volta estratta e purificata la klamath può essere formulata in vari tipi di integratori alimentari, come capsule, tavolette, polveri o liquidi. Questi prodotti possono

essere consumati da soli o incorporati, al pari delle altre microalghe, in alimenti funzionali per aumentare la loro valenza nutrizionale (Benedetti et al., 2010). Durante la formulazione anche la Klamath può essere combinata con altri ingredienti sinergici per esaltare i suoi effetti benefici. L'associazione di klamath con probiotici ad esempio, similmente alla chlorella, può migliorare la biodisponibilità dei nutrienti e avere effetti sinergici sulla salute intestinale (Petrovska et al., 2020). La microincapsulazione o la nanoincapsulazione, infine, possono essere utilizzate per migliorare la stabilità e la biodisponibilità della klamath, oltre a mascherare eventuali sapori o odori sgradevoli, esattamente come le altre microalghe (Nanjidi et al., 2016).

La dose giornaliera raccomandata per la klamath può variare a seconda del prodotto specifico. In genere, la dose giornaliera consigliata può variare da 500 mg a 1,5 grammi al giorno.

Nonostante le potenziali proprietà benefiche, la sicurezza dell'alga Klamath è stata oggetto di discussione, soprattutto a causa della presenza potenziale di tossine prodotte da cianobatteri (Jensen et al., 2003). Pertanto è fondamentale che l'alga klamath utilizzata negli integratori alimentari sia adeguatamente trattata e controllata per assicurare l'assenza di tossine.

## **3.3 Integratori alimentari ricavati dagli invertebrati**

### **3.3.1 Glucosamina**

La glucosamina è un composto naturalmente presente nel corpo umano, in particolare nei fluidi che circondano le articolazioni. È famosa per le sue proprietà antinfiammatorie e per la capacità di favorire la salute articolare. Gli integratori di glucosamina sono comunemente utilizzati per gestire i sintomi dell'osteoartrite e di altri disturbi articolari (Rovati et al., 2016).

La glucosamina utilizzata negli integratori è solitamente derivata da fonti marine, come i carapaci dei crostacei, oppure può essere prodotta sinteticamente in laboratorio. L'estrazione da crostacei prevede l'uso di acidi e alcali per scomporre i gusci e rilasciare la glucosamina. Successivamente il composto viene isolato attraverso tecniche di filtrazione e centrifugazione, seguite da cristallizzazione per ottenere la glucosamina in forma pura (Herrick et al., 2001). Per garantire la purezza e la sicurezza del prodotto, la glucosamina estratta deve essere purificata per rimuovere eventuali contaminanti, come micotossine, metalli pesanti o allergeni residui dai crostacei. (Herrick et al., 2001).

Gli integratori di glucosamina possono essere formulati in una varietà di forme, ognuna con le sue specifiche applicazioni e vantaggi. Le forme comuni includono capsule, compresse, polveri o liquidi. Nelle capsule, la glucosamina è solitamente combinata con altre sostanze che possono potenziare i suoi effetti, come la condroitina, l'acido ialuronico e il metilsulfonilmetano (MSM). Questi composti sono noti per la loro capacità di favorire la salute delle articolazioni e possono funzionare in sinergia con la glucosamina per migliorare la funzione articolare (Hochberg et al., 2016). Le compresse di glucosamina possono includere anche un agente di rivestimento, come l'acido stearico, per migliorare la stabilità del prodotto e facilitare la deglutizione. È importante notare che la formulazione delle compresse deve essere attentamente controllata per garantire una corretta dissoluzione nel sistema digestivo, che è essenziale per la biodisponibilità della glucosamina (Aghazadeh-Habashi et al., 2002). La glucosamina può essere anche formulata come polvere da mescolare con acqua o altri liquidi. Questa forma offre una maggiore flessibilità in termini di dosaggio, considerando che la dose efficace può raggiungere i 2 grammi giornalieri, e può essere particolarmente utile per persone che

hanno difficoltà a deglutire compresse o capsule (Gruenwald et al., 2009). Infine, la glucosamina può essere incorporata in integratori liquidi, come sciroppi o bevande funzionali. Queste formulazioni possono migliorare l'assorbimento della glucosamina nel tratto gastrointestinale e potrebbero offrire un metodo di somministrazione più gradevole, specialmente per gli individui che preferiscono evitare le compresse e le capsule (Towheed et al., 2001).

Riguardo la biodisponibilità della glucosamina, alcuni studi suggeriscono che la potrebbe essere più biodisponibile quando assunta con il cibo (Persiani et al., 2005).

La glucosamina non è indicata per i soggetti allergici ai crostacei. I dosaggi di glucosamina dipendono dal peso corporeo. Su persone dal peso inferiore a 54kg 1000mg; tra i 54 e i 90kg 1500mg; oltre i 90kg 2000mg. Il periodo di assunzione della glucosamina è abbastanza lungo, dell'ordine di 2-6 mesi di assunzione quotidiana.

### **3.3.2 Chitosano**

Il chitosano è un polisaccaride lineare composto da D-glucosamina e N-acetil-D-glucosamina, legate tramite legami  $\beta(1-4)$ . È un derivato della chitina, componente principale dei carapaci dei crostacei. Questo polimero naturale possiede un ampio spettro di proprietà, fisiche e biologiche, che lo rendono adatto in molteplici applicazioni, sia nel campo medico sia in quello salutistico.

Il chitosano ha ricevuto molta attenzione a causa delle sue spiccate proprietà antimicrobiche, rigenerative nelle ferite e di potenziale emostatico. La sua biocompatibilità e biodegradabilità lo rendono di fatto un candidato ideale per una serie di applicazioni tra cui medicazioni per ferite, ingegneria tissutale e veicolazione di farmaci (Jayakumar, R. et al., 2011). Il chitosano ha anche dimostrato di possedere proprietà immuno-modulatorie, supportando la risposta immunitaria e influenzando positivamente il microbiota intestinale (Kong, M. et al., 2010). Questa proprietà potrebbe aprire la strada ad un utilizzo del chitosano nel trattamento di diverse patologie correlate a un sistema immunitario compromesso o all'intestino. Il chitosano è altresì noto per le sue proprietà di assorbimento dei grassi e per tale motivo è spesso utilizzato negli integratori alimentari per la perdita di peso e la gestione delle dislipidemie (Mhurchu et al., 2004). In tema di benessere a supporto del microbiota intestinale, ci sono crescenti evidenze che



suggeriscono che il chitosano abbia proprietà prebiotiche favorendo quindi il mantenimento di un microbiota intestinale equilibrato, con effetti positivi sistemici per l'organismo (An et al., 2018).

Nella formulazione di un integratore a base di chitosano, il primo passaggio prevede l'estrazione della chitina dai gusci dei crostacei mediante una combinazione di trattamenti chimici e meccanici. I gusci sono sottoposti a un processo di demineralizzazione utilizzando una miscela con acido cloridrico diluito per rimuovere il carbonato di calcio. Successivamente, la chitina viene estratta dai gusci demineralizzati attraverso un processo di deproteinizzazione, solitamente utilizzando una soluzione alcalina, come l'idrossido di sodio (Shahidi et al., 1999). Successivamente è necessaria la trasformazione della chitina in chitosano tramite deacetilazione. La deacetilazione tramite soluzione alcalina, solitamente idrossido di sodio ad alta temperatura, modifica la struttura chimica della chitina trasformandola in chitosano. (Ravi Kumar, 2000).

L'ultimo passaggio prima del confezionamento prevede che il chitosano ottenuto sia purificato tramite ultrafiltrazione per rimuovere eventuali contaminanti. (Jung et al., 2007).

Le formulazioni più utilizzate per gli integratori di chitosano sono polveri, capsule o compresse. La formula in polvere prevede che il chitosano, essiccato e polverizzato, sia mescolato con acqua o succo di frutta prima del consumo. Il chitosano viene quindi mescolato con eccipienti idonei e successivamente essiccato e frantumato in una polvere fine. Questa polvere può poi essere confezionata in bustine monodose o in contenitori più grandi da cui i consumatori possono misurare il loro dosaggio. La versione in capsule prevede che il principio attivo sia miscelato con eccipienti come ad esempio la cellulosa microcristallina o l'amido, o altri principi attivi sinergici e inserito dentro una capsula di gelatina o di cellulosa vegetale. La capsula protegge il chitosano dall'umidità e dai danni ossidativi, garantendo la sua stabilità. Un problema potenziale con questa formulazione è che l'acido gastrico può inficiare l'efficacia del chitosano. Una soluzione a questo problema potrebbe essere l'uso di capsule gastroresistenti progettate per resistere all'acidità dello stomaco e rilasciare il loro contenuto solo nell'intestino. Queste capsule sono realizzate con un rivestimento speciale che non si dissolve fino a quando non raggiunge un ambiente alcalino, come quello dell'intestino (Liu et al., 2017). Nella

formulazione in compresse, similmente alle altre forme, il chitosano è miscelato con eventuali altri principi attivi ed eccipienti; successivamente tramite macchinari appositi è compresso sino a raggiungere una forma solida. La compressa può essere mantenuta tale quale o può eventualmente essere rivestita. La scelta degli eccipienti è fondamentale nel processo di compressione. Questi devono avere proprietà adeguati di scorrevolezza e compattezza e devono essere in grado di disgregarsi adeguatamente una volta ingeriti. Gli eccipienti più comuni utilizzati nelle compresse includono agenti di scorrevolezza come il talco, leganti come la cellulosa microcristallina e disintegranti come l'amido pregelatinizzato (Rinaudo, 2006)

Il chitosano non è indicato nei soggetti allergici ai crostacei. La dose giornaliera di chitosano può variare a seconda del prodotto specifico e del motivo per cui si sta assumendo l'integratore. In generale, le dosi comunemente suggerite per la perdita di peso vanno da 1000 a 3000 mg al giorno, suddivise in due o tre dosi da assumere prima dei pasti. Questo perché si ritiene che il chitosano funzioni legandosi ai grassi nel cibo, riducendone l'assorbimento. Per il controllo del colesterolo gli studi hanno utilizzato dosi di 1200-1500 mg al giorno, suddivise in due assunzioni separate.

### **3.3.3 Olio di Krill**

L'olio di krill è un olio ricavato da diverse specie di organismi marini invertebrati appartenenti all'ordine Euphausiacea che vivono nelle acque fredde dell'Antartico. È un prodotto ricco di acidi grassi omega-3, fosfolipidi e astaxantina che lo rendono un integratore alimentare molto usato a supporto della salute cardiovascolare, cognitiva e per la gestione dell'infiammazione (Ulven et al., 2011).

L'estrazione dell'olio di krill avviene attraverso un processo che prevede sia l'estrazione meccanica che quella con solventi. Prima di tutto, il krill viene macinato e pressato meccanicamente per separare l'olio dalle parti solide. I residui di tale processo sono ulteriormente trattati con un solvente, come l'etanolo, che dissolve ulteriormente l'olio rimasto per ottenere la massima resa e ridurre gli sprechi. (Tou et al., 2007).

Una volta estratto l'olio di krill viene purificato per rimuovere i residui di solvente e le impurità. I processi maggiormente utilizzati a tale scopo sono la distillazione a vapore e la cristallizzazione frazionata (Albert et al., 2015).

La formulazione più comune di integratori alimentari a base di olio di krill è la preparazione in capsule di gel morbido, principalmente a causa della loro facilità di somministrazione e della buona stabilità dell'olio. Queste capsule possono essere formulate con vari livelli di concentrazione di acidi grassi omega-3 per soddisfare diverse esigenze nutrizionali (Backes et al., 2014). Di recente sono state proposte anche delle bevande funzionali contenenti l'olio di krill. In questo tipo di preparazione il principio attivo può essere incorporato come emulsione, microcapsule o nanoparticelle, per migliorarne la stabilità e l'assorbimento. Questa forma di integratore alimentare tuttavia richiede una preparazione più complessa e può avere costi di produzione più elevati (Kralovec et al., 2012).

Generalmente il dosaggio di omega 3 presente negli integratori a base di olio di krill è inferiore rispetto alla controparte di origine ittica, senza variazioni di efficacia. Il motivo risiede nella biodisponibilità maggiore degli acidi grassi omega-3 presenti nell'olio di krill. Nell'olio di krill gli acidi grassi omega-3 sono legati ai fosfolipidi, ottenendo così una biodisponibilità superiore rispetto a quelli presenti in altre forme, come gli esteri etilici o i trigliceridi (Köhler et al., 2015).

Gli integratori a base di olio di krill sono una fonte emergente di omega 3 ed una valida alternativa al maggiormente noto olio di pesce, rispetto al quale offre qualche vantaggio. Oltre alla già citata maggiore biodisponibilità ed al contenuto di astaxantina, l'olio di krill presenta minor rischio di contaminazione da metalli pesanti ed inquinanti. In aggiunta la pesca del krill è strettamente regolamentata essendo il krill una componente critica della catena alimentare marina. Questa severa regolamentazione a livello internazionale riduce il rischio di *overfishing* rendendo di fatto questo tipo di prodotto ambientalmente sostenibile. (CCAMLR, 2019). Per contro l'olio di krill risulta essere significativamente più costoso dell'olio di pesce, sia per la ridotta disponibilità di materia prima sia per le tecniche di produzione più complesse e, fondamentale, tecnologicamente giovani. Nei confronti dell'olio algale invece offre prezzi più competitivi essendo l'estrazione di omega 3 dalle alghe tecnologicamente molto più impegnativa. L'olio algale tuttavia mantiene il dominio della fetta di mercato destinata ai consumatori vegetariani o vegani ed è attualmente l'integratore di omega 3 a minor impatto ambientale.

I dosaggi dell'olio di krill sono simili a quelli dell'olio algale tuttavia bisogna considerare la presenza dell'astaxantina, quindi è opportuno aggiustare la dose considerando la presenza di questo componente. Le controindicazioni dell'olio di krill sono le medesime dell'olio algale con l'aggiunta che, essendo ricavato dai crostacei, può risultare non adatto ai soggetti allergici alla materia prima.

### **3.3.4 Estratto di ostrica**

Le ostriche, *Ostrea edulis*, sono molluschi bivalvi noti per la loro ricchezza di nutrienti come le proteine, gli acidi grassi omega-3, le vitamine e i minerali, in particolare lo zinco, il ferro e il rame (Deng et al., 2007). Grazie alla loro composizione nutrizionale, le ostriche possono essere utilizzate per produrre integratori alimentari destinati a sostenere la salute generale, la funzione immunitaria e la salute sessuale (Sikorski et al., 2011).

L'estrazione del preparato inizia con la raccolta e la pulizia delle ostriche. Dopo la pulizia le ostriche vengono cotte a vapore o bollite per facilitare la rimozione della carne dal guscio. La carne viene quindi seccata e polverizzata (Khalid et al., 2016). Il processo di estrazione può variare a seconda del tipo di estratto desiderato. Ad esempio, per un estratto proteico, il materiale di partenza può essere sottoposto a idrolisi enzimatica mentre se si desidera un estratto ricco di minerali, potrebbe essere utilizzata l'acidolisi. Questi processi di estrazione permettono di concentrare i nutrienti desiderati e di rimuovere le impurità (Zhang et al., 2013).

La purificazione può includere l'ultrafiltrazione per rimuovere le molecole indesiderate e la liofilizzazione per rimuovere l'acqua e stabilizzare l'estratto (Khalid et al., 2016).

La formulazione dell'integratore alimentare a base di estratto di ostrica dipende dai nutrienti che si desidera enfatizzare e dalla forma di somministrazione scelta. Per le compresse o le capsule, l'estratto di ostrica viene miscelato con eccipienti, leganti, disgreganti e agenti di rivestimento; ad esempio la cellulosa microcristallina può essere utilizzata come eccipiente, mentre il polivinilpirrolidone PVP può essere utilizzato come legante (Rüegg et al., 2017). Per le bevande o gli shaker proteici, l'estratto di ostrica può essere miscelato con altri ingredienti come zuccheri, aromi, stabilizzanti, emulsionanti oppure probiotici o altri ingredienti funzionali per modificare il profilo nutrizionale del

prodotto. Alcune proprietà importanti da considerare durante la formulazione sono la stabilità, la solubilità e la biodisponibilità dei nutrienti presenti nell'estratto di ostrica. Ad esempio, per migliorare la biodisponibilità dello zinco, si potrebbe considerare l'uso di chelanti o la formulazione in nanoparticelle (Samuel et al., 2018).

Similmente ad altri integratori l'uso delle ostriche per ricavare supplementi a base di zinco, ovvero lo zinco marittimo, non è esente da controversie per motivi ambientali e di sostenibilità. La distinzione tra lo zinco marittimo e gli altri tipi di integratori di zinco risiede principalmente nella loro fonte. Lo zinco marittimo può avere una diversa biodisponibilità e un numero maggiore di altri nutrienti. Ad esempio, gli integratori di zinco derivati dalle alghe o dalle ostriche possono contenere anche altri minerali e vitamine. Alcune ricerche inoltre indicano che lo zinco marittimo potrebbe avere una maggiore biodisponibilità rispetto ad altre forme di integratori di zinco, sebbene siano necessarie ulteriori studi per confermare questa affermazione (Saha et al., 2016). In quest'ottica, esistendo già altre tecnologie sostenibili e in grado di offrire formulazioni di zinco ad altissima biodisponibilità, come ad esempio la chelazione Albion®, l'uso dei molluschi per ricavare questo minerale potrebbe non essere la scelta più opportuna.

### **3.3.5 Estratto di oloturia**

Le oloturie, comunemente note come cetrioli di mare, sono echinodermi che vivono sul fondo marino in tutto il mondo. Questi animali, che fanno parte della stessa famiglia delle stelle marine e dei ricci di mare, sono noti per la loro forma allungata, la pelle rugosa e la loro particolare biologia. Nonostante il loro aspetto poco appariscente, le oloturie sono altamente apprezzate in molte culture, soprattutto in Asia, per le loro proprietà nutrizionali e medicinali (Bordbar et al., 2011).

Diverse specie di oloturie sono state utilizzate per la produzione di integratori alimentari; tra queste la specie più comunemente utilizzata è la *Holothuria fuscogilva*, una oloturia di grandi dimensioni che vive nelle acque tropicali dell'Indiano e del Pacifico (Fredalina et al., 1999). Questa specie è apprezzata per il suo alto contenuto di composti bioattivi, come saponine, peptidi e acidi grassi (Fredalina et al., 1999; Bordbar et al., 2011). In generale tutte le oloturie sono una fonte ricca di nutrienti ma la molecola di maggior

interesse è il Frondoside A, che ha dimostrato attività antiossidante, antinfiammatoria e antitumorale (Zhao et al., 2015; Janakiram et al., 2016).

Il Frondoside A è un glicoside saponinico, molto presente nella specie *Cucumaria frondosa*, che negli ultimi anni ha attirato l'attenzione della comunità scientifica (Zhao et al., 2018). Numerose ricerche hanno messo in evidenza l'efficacia del Frondoside A nel contrastare vari tipi di cellule tumorali, incluse le cellule del cancro al seno, del polmone, del pancreas, della leucemia e del melanoma (Al Shemali et al., 2016). Altri studi, in vitro e in vivo, hanno dimostrato che il Frondoside A possiede proprietà antinfiammatorie e immunomodulanti (Silchenko et al., 2013). Nonostante il potenziale del Frondoside A come principio attivo di integratori alimentari, è necessario sottolineare che la sua sicurezza e l'efficacia a lungo termine nell'uso umano necessitano di ulteriori ricerche. Sono necessari studi clinici per determinare le dosi ottimali, le possibili interazioni con altri farmaci o integratori e per identificare eventuali effetti collaterali.

Il processo di estrazione dall'oloturia inizia con la raccolta, la pulizia e la rimozione degli organi interni. L'oloturia viene quindi trattata con acqua calda per rimuovere le impurità e per facilitare l'estrazione dei composti bioattivi (Zhao et al., 2015). Per l'estrazione delle saponine l'oloturia viene tritata e trattata con etanolo o metanolo. L'estratto alcolico viene poi fatto evaporare e sottoposto a cromatografia su colonna per separare le saponine da altri componenti e valutarne così la titolazione (Silchenko et al., 2018). Per l'estrazione delle proteine il preparato può essere idrolizzato con enzimi proteolitici come la pepsina o la tripsina, seguita da filtrazione e liofilizzazione per ottenere un estratto proteico concentrato (Aminina et al., 2016).

La formulazione dell'integratore alimentare a base di estratto di oloturia dipende dall'obiettivo nutrizionale e dalla forma di somministrazione desiderata. Per le compresse e le capsule l'estratto di oloturia può essere miscelato con eccipienti, come la cellulosa microcristallina, leganti, come il polivinilpirrolidone, e agenti di rivestimento come l'acido stearico (Rüegg et al., 2017). Se si desidera formulare un integratore liquido o in polvere l'estratto di oloturia può essere miscelato con dolcificanti, aromi, stabilizzanti e emulsionanti. Si potrebbero anche considerare additivi come probiotici, vitamine o minerali per modificare ulteriormente il valore nutrizionale del prodotto o per ricercare un effetto sinergico. (Zhao et al., 2016). Per migliorare la stabilità, la solubilità e la

biodisponibilità dei nutrienti, in special modo delle saponine, durante la formulazione possono altresì essere utilizzate la formulazione in nanoparticelle o l'uso di co-solventi (Wang et al., 2018).

La produzione di integratori alimentari a base di estratto di oloturia comporta una serie di problematiche a livello tecnologico, ambientale, economico e culturale. Dal punto di vista tecnologico, l'estrazione dei composti bioattivi dalle oloturie può essere un processo complesso. Diversi fattori, come il tipo di specie, la stagione, l'età dell'oloturia e le condizioni di estrazione, possono influenzare la qualità e la quantità dei composti estratti. La stabilizzazione dei composti bioattivi, per garantire la loro efficacia e la loro conservazione durante il processo di produzione e il periodo di conservazione, è un altro aspetto critico considerando la facile degradabilità della materia prima (Bordbar et al., 2011). Dal punto di vista ambientale, la pesca eccessiva di oloturie può portare al declino delle loro popolazioni e alterare l'equilibrio degli ecosistemi marini. Le oloturie svolgono un ruolo cruciale nella ciclizzazione dei nutrienti nei fondali marini e la loro rimozione può avere ripercussioni significative sull'ambiente marino (Purcell et al., 2016). L'oloturia, economicamente parlando, può essere costosa da raccogliere e lavorare; a causa delle difficoltà logistiche e tecnologiche associate alla pesca, alla conservazione e all'estrazione, le ripercussioni nel prezzo finale dell'integratore lo rendono potenzialmente meno accessibile per alcuni consumatori o addirittura non conveniente. Per concludere, dal punto di vista culturale, nonostante le oloturie siano altamente apprezzate in molte culture, in special modo quelle asiatiche, in altre potrebbero non essere viste con lo stesso favore. Questo potrebbe limitare la domanda di integratori a base di estratto di oloturia in alcuni mercati.

L'interesse per gli integratori alimentari a base di estratto di oloturia è in crescita, grazie alle proprietà uniche di questi echinodermi, ma le diverse difficoltà nella realizzazione e gli elevati prezzi di produzione scoraggiano l'uso di questo prodotto a favore di altri principi attivi alternativi, più economici e più facilmente sostenibili. Integratori derivati da altre fonti marine, come il pesce, il krill o le alghe, possono fornire acidi grassi omega-3 e altri composti bioattivi con proprietà antiossidanti, anti-infiammatorie e antitumorali a prezzo ridotto. Integratori molto più semplici a base di piante terrestri come la curcuma o le brassicacee possono fornire prodotti alternativi,

anche se la biodisponibilità di questi composti può essere inferiore rispetto a quelli derivati da fonti marine (Prasad et al., 2014). Riguardo il frondoside A, nonostante i suoi benefici, la produzione è tecnologicamente, economicamente ed ecologicamente poco sostenibile portando quindi alla necessità di cercare alternative equivalenti, più abbondanti e a minor costo. Il problema della biodisponibilità, punto di forza degli estratti da oloturia, può essere superato dalle moderne tecniche di formulazione come i fitosomi o i liposomi.

L'oloturia è stata utilizzata per secoli nella medicina tradizionale asiatica, ma il dosaggio specifico può variare ampiamente a seconda della preparazione e del motivo dell'uso. Per il Frondoside A, la maggior parte degli studi finora è stata condotta in vitro o su animali, e le dosi utilizzate in questi contesti non si traducono direttamente in dosi umane sicure ed efficaci.

In conclusione la scelta tra l'estratto di oloturia e altri integratori alimentari, con effetti simili o equivalenti, ma con minori difficoltà ambientali, tecniche, culturali ed economiche sembrerebbe scontata. Tuttavia l'informazione percepita dal consumatore può spingere a creare una nicchia di mercato dove prodotti a base di Frondoside A siano molto apprezzati. Ulteriori studi sono necessari per valutare l'effettiva efficacia del frondoside A ed eventualmente confrontarla con altri prodotti, che si suppone abbiano le stesse proprietà, con il fine di promulgare o scoraggiarne il consumo.



## 3.4 Integratori alimentari ricavati dai pesci

### 3.4.1 Olio di fegato di merluzzo

L'olio di fegato di merluzzo vanta una lunga e storica tradizione come integratore alimentare, risalente a secoli fa. Era particolarmente valorizzato nelle culture nordiche, come quelle della Norvegia e dell'Islanda, per la sua ricchezza di nutrienti. La scoperta dell'importanza nutrizionale dell'olio di fegato di merluzzo coincide con l'inizio della moderna nutrizione scientifica. Nel XIX secolo, quando le carenze di vitamine erano piuttosto comuni, l'olio di fegato di merluzzo era una fonte affidabile e facilmente disponibile di vitamina D e A, entrambe fondamentali per la salute scheletrica e la funzione immunitaria (Rajakumar, 2008). L'olio di fegato di merluzzo veniva utilizzato non solo come supplemento nutrizionale ma anche come rimedio naturale per le malattie respiratorie, come la tubercolosi (Trüeb, 2019).

L'olio di fegato di merluzzo è ottenuto principalmente da due specie di merluzzo, *Gadus morhua* e *Gadus ogac*. Questi merluzzi sono pescati nelle acque fredde dell'Atlantico del Nord, dove la loro dieta ricca di piccoli crostacei e plancton contribuisce alla ricchezza di nutrienti nei loro fegati. L'olio di fegato di merluzzo è noto, oltre che per le già citate vitamine A ed E, per la sua ricchezza in acidi grassi Omega-3. Ha mostrato una serie di benefici per la salute cardiovascolare, ossea e l'ottimizzazione del funzionamento del sistema immunitario (Bourre, 2007; Price et al., 2015).

Le tecniche tradizionali per l'estrazione dell'olio includevano la pressione e la bollitura dei fegati ma, con l'avanzare delle tecnologie, i metodi sono diventati più efficienti e raffinati. L'estrazione moderna dell'olio di fegato di merluzzo avviene oggi attraverso metodi fisici come la pressione, la centrifugazione, il riscaldamento o l'utilizzo di solventi (Bimbo, 1998). In seguito, l'olio può essere ulteriormente raffinato attraverso processi di degomazione, neutralizzazione, decolorazione e deodorizzazione per migliorare la qualità e la stabilità (Ramprasath et al., 2015). Le impurità potenzialmente dannose, come i metalli pesanti e i diossidi, possono essere rimossi attraverso processi come l'adsorbimento su carboni attivi o le resine a scambio ionico (Hamilton et al., 2011).

La formulazione dell'integratore alimentare a base di olio di fegato di merluzzo dipende dalla forma di somministrazione desiderata. Le forme comuni includono capsule

di gelatina morbida, emulsioni olio-liquide, o formulazioni in polvere. Per le capsule di gelatina morbida, l'olio di fegato di merluzzo può essere miscelato con un olio veicolante, come l'olio di semi di girasole o di lino, prima di essere inserito nelle capsule (Turan et al., 2007). Per le emulsioni olio-liquide, l'olio può essere miscelato con un emulsionante, come lecitina o gomma di guar, per stabilizzare la miscela e prevenire la separazione dell'olio (Decker et al., 2018). Per le preparazioni in polvere, l'olio può essere incorporato in matrici polimeriche o lipidi solidi per migliorarne la stabilità, ridurre l'ossidazione e migliorare l'assorbimento intestinale (Dewettinck et al., 2008).

L'olio di fegato di merluzzo, nonostante i suoi benefici nutrizionali, presenta una serie di problematiche di stampo economico, ambientale e tecnologico. A livello economico la produzione dell'olio di fegato di merluzzo può essere costosa a causa dell'alta variabilità dei costi associati alla pesca (Asche et al., 2016). Dal punto di vista ambientale l'industria della pesca del merluzzo può avere un impatto significativo sugli ecosistemi marini. La sovrappesca può portare al declino delle popolazioni di merluzzo con conseguenze potenzialmente devastanti per l'ecosistema marino nel suo complesso (Free et al., 2019). La produzione e la raffinazione dell'olio di fegato di merluzzo richiedono l'utilizzo di solventi chimici che possono contribuire all'inquinamento se non opportunamente recuperati. A livello tecnologico, l'estrazione e la raffinazione dell'olio di fegato di merluzzo necessitano di attrezzature sofisticate e competenze tecniche specializzate. La conservazione dell'olio è uno dei problemi principali considerando che gli acidi grassi omega-3 sono altamente suscettibili all'ossidazione, con il rischio di ridurre la qualità e l'efficacia dell'olio nel tempo (Ottestad et al., 2012). Quest'ultimo problema può tuttavia essere risolto facilmente aggiungendo altri antiossidanti lipofili oltre a quelli già naturalmente presenti, come la vitamina E o l'astaxantina, e confezionando il prodotto in contenitori scuri e opachi e privi di metallo e controllando i parametri ambientali durante la conservazione, come la temperatura, la luce e l'umidità.

In termini di alternative, considerando i singoli nutrienti il mercato offre sicuramente delle alternative più economiche e sostenibili per ottenere vitamine A, D, E e minerali come il selenio e lo iodio. Ebbene, restando nel campo dei prodotti ricavati dall'ambiente marino, esistono alcune potenziali alternative come i già menzionati oli algali, l'olio di krill e altri oli come quelli ricavati dal salmone selvaggio e dal pesce azzurro.

I dosaggi dell'olio di fegato di merluzzo variano in base alla titolazione dei diversi nutrienti e sono estremamente personalizzati. Similmente all'olio algale e di krill, l'assunzione di olio di fegato di merluzzo deve essere effettuata con cautela e sotto stretto controllo medico nei soggetti in terapia anticoagulante.

### **3.4.2 Olio di salmone selvaggio dell'Alaska**

L'olio di salmone selvaggio Sockeye, *Oncorhynchus nerka*, è un olio molto simile a quello ricavato dal fegato di merluzzo, con la differenza che questo è estratto principalmente per pressatura delle teste dei salmoni. È un olio altamente apprezzato per il suo elevato contenuto di acidi grassi omega-3, in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA). L'olio di salmone Sockeye, in più, ha una caratteristica distintiva rispetto all'olio di altri pesci: è uno dei pochi oli di pesce che contiene naturalmente la già menzionata astaxantina, un antiossidante che conferisce al salmone Sockeye il suo caratteristico colore rosso.

L'olio di salmone selvaggio viene estratto dalle teste del salmone attraverso un processo di pressatura a freddo, che aiuta a mantenere la qualità e la freschezza dell'olio. Dopo l'estrazione, l'olio subisce vari processi di purificazione per rimuovere le impurità e i contaminanti, come i metalli pesanti e i diossidi. Questi processi possono includere la degomazione, la neutralizzazione, la decolorazione e la deodorizzazione (Stansby, 1990). I processi avanzati, come la distillazione molecolare, possono essere utilizzati per concentrare ulteriormente i livelli di acidi grassi omega-3 nell'olio di salmone.

La formulazione dell'integratore alimentare a base di olio di salmone selvaggio non differisce dalle formulazioni già presentate per gli oli algali, di krill e di fegato di merluzzo. Le forme comuni includono capsule di gelatina morbida, emulsioni olio-liquide, o formulazioni in polvere. Le capsule di gelatina morbida sono le più utilizzate per la somministrazione di olio di salmone.

L'olio di salmone selvaggio è generalmente considerato sicuro per il consumo ma possono sussistere delle preoccupazioni riguardo alla presenza di inquinanti ambientali, come i metalli pesanti e i diossidi, soprattutto in quanto si tratta di pesci selvaggi (Jacobs et al., 2002). Per quanto riguarda l'efficacia, numerosi studi hanno dimostrato che l'olio di salmone selvaggio può contribuire a migliorare la salute del cuore, la funzione cerebrale

e l'infiammazione sistemica in misura maggiore rispetto agli altri integratori di olio di pesce o algali, probabilmente per via dell'effetto sinergico dovuto all'astaxantina. (Rizos et al., 2012).

Le principali criticità riguardo l'olio di salmone selvaggio riguardano l'aspetto ambientale, culturale e, conseguentemente, economico. Dal punto di vista ambientale, la principale preoccupazione è la sostenibilità delle popolazioni di salmone sockeye. La pesca eccessiva può portare al declino di queste popolazioni, con conseguenze potenzialmente devastanti per gli ecosistemi, marini e fluviali, in cui il salmone gioca un ruolo chiave. È fondamentale che le pratiche di pesca siano regolamentate e monitorate attentamente per garantire la sostenibilità a lungo termine (Naylor et al., 2005). Culturalmente, l'olio di salmone sockeye selvaggio può essere meno accettato in alcune culture rispetto ad altri tipi di olio di pesce. Ad esempio, in alcune comunità, il salmone non è considerato un pesce tradizionale e può essere visto con sospetto. Allo stesso modo la pesca del salmone selvaggio per la produzione di olio può essere vista come una minaccia per le pratiche di pesca tradizionali o per le popolazioni di salmone che sono alla base della sussistenza di certe realtà (Carothers et al., 2014). In termini economici, la produzione di olio di salmone Sockeye selvaggio si rivela una pratica costosa. Il costo elevato è dovuto a vari fattori, tra cui il costo della pesca sostenibile, la trasformazione e la purificazione del delicato olio, il costo della certificazione di sostenibilità e infine i costi di trasporto e stoccaggio. Questi costi possono essere trasferiti ai consumatori, rendendo l'olio di salmone selvaggio un prodotto di lusso (Naylor et al., 2005).

Per i dosaggi e le controindicazioni dell'olio di salmone selvaggio valgono le stesse considerazioni dell'olio di krill.

### **3.4.3 Acidi Grassi Omega 3 estratti da pesce azzurro**

Il pesce azzurro è una categoria di pesce caratterizzata da una vasta varietà di specie marine tra cui sardine, acciughe, sgombri, aringhe e tonni. Questi pesci vivono vicino alla superficie dell'acqua marina e formano grandi banchi. L'importanza di questi pesci nella dieta umana è ben documentata nella storia, con diverse culture che li hanno inclusi come alimento di base. Sono noti per il loro elevato contenuto di grassi sani e per

essere una fonte di cibo sostenibile e accessibile, poiché si nutrono di plancton, risiedono vicino alla superficie dell'acqua e sono quindi più facilmente pescabili. Oggi, oltre ad essere consumati direttamente, il pesce azzurro è spesso utilizzato per produrre integratori di omega-3, che sono diventati sempre più popolari come mezzo per garantire un adeguato apporto di questi importanti acidi grassi.

La scoperta degli acidi grassi omega-3 e del loro ruolo nella salute umana risale agli anni '70, quando i ricercatori hanno osservato che gli Inuit dell'Artico, nonostante una dieta ad alto contenuto di grassi, avevano una prevalenza sorprendentemente bassa di malattie cardiovascolari. Questa scoperta ha portato a un interesse crescente per gli acidi grassi omega-3, soprattutto quelli derivati dal pesce azzurro (Bang et al., 1980). Gli acidi grassi Omega-3, in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), sono nutrienti essenziali riconosciuti per le loro proprietà benefiche in vari ambiti della salute umana. La loro importanza risiede principalmente nella regolazione delle risposte infiammatorie, nella funzione cognitiva e nel mantenimento della salute cardiovascolare (Swanson et al., 2012). Si tratta di acidi grassi polinsaturi a lunga catena che non possono essere sintetizzati in quantità sufficienti dall'organismo umano, quindi devono essere assunti attraverso la dieta. L'estrazione di questi preziosi acidi grassi da fonti naturali, la loro purificazione e la formulazione in un integratore alimentare rappresentano una sfida significativa a causa della loro instabilità e sensibilità all'ossidazione.

La produzione di un integratore di omega 3 estratti dal pesce azzurro inizia con la scelta delle specie da cui successivamente estrarre il principio attivo. Le principali specie da cui estrarre gli omega 3 sono:

1. Sardine, *Sardina pilchardus* - Le sardine sono una fonte eccellente di omega-3. Si nutrono principalmente di plancton che a sua volta accumula acidi grassi omega-3 dalle alghe marine. Le sardine sono anche economicamente accessibili e relativamente abbondanti, il che le rende una scelta popolare per la produzione di olio di pesce. Hanno un ciclo di vita relativamente breve, il che limita la loro esposizione ai contaminanti ambientali (Tacon & Metian, 2015).

2. Acciughe, *Engraulis encrasicolus* - Simili alle sardine, le acciughe sono piccoli pesci che vivono in grandi banchi e si nutrono di plancton. Sono una fonte ricca di omega-3 e altri nutrienti importanti, come proteine e vitamine.
3. Sgombri, *Scomber scombrus* - Gli sgombri sono noti per il loro alto contenuto di omega-3. Sono pesci più grandi rispetto alle sardine e alle acciughe e tendono ad avere una catena alimentare più lunga, il che può portare ad una maggiore accumulazione di contaminanti come i metalli pesanti. Nonostante questo, rimangono una scelta popolare per la produzione di integratori di omega-3.
4. Aringhe - Le aringhe sono un'altra fonte ricca di omega-3. Sono pesci a vita lunga che possono accumulare grandi quantità di omega-3 nei loro tessuti nel corso del tempo. Anche se non sono comuni come sardine o acciughe nel mercato degli integratori, le aringhe forniscono un'altra opzione per coloro che cercano di diversificare le loro fonti di omega-3.

Gli oli estratti da sardine e acciughe tendono ad avere i più alti livelli di acidi grassi omega-3 rispetto ad altre specie di pesci azzurri. Tuttavia, le sardine e le acciughe possono avere un sapore più forte che può essere meno gradito ad alcuni consumatori. Gli oli di sgombro e aringa hanno livelli di omega-3 leggermente inferiori rispetto alle sardine e alle acciughe, ma tendono ad avere un sapore più mite.

L'estrazione degli acidi grassi omega-3 da fonti naturali come il pesce comporta la preparazione della matrice in cui il pesce viene pulito ed eviscerato. L'olio grezzo viene successivamente estratto da queste fonti attraverso un processo di pressione, solitamente a freddo o, più raramente, a caldo tramite centrifugazione. L'olio grezzo estratto contiene, oltre agli omega-3 desiderati, una varietà di altri componenti, tra cui proteine, carboidrati, vitamine, minerali e altri acidi grassi, pertanto deve essere purificato. (Stansby, 1990). Il processo di purificazione degli omega-3 è essenziale per rimuovere questi composti non desiderati e può includere il trattamento con acidi per rimuovere le proteine, il trattamento con alcali per rimuovere gli acidi grassi liberi, la distillazione a vapore per rimuovere i composti volatili e la filtrazione per rimuovere qualsiasi particella rimasta (Boran et al., 2010). La distillazione molecolare tra i tanti

vantaggi ha anche quello di permettere la concentrazione del principio attivo. Gli integratori con la più elevata percentuale di omega 3 sul mercato sono tutti ottenuti con questo efficace processo produttivo.

Una volta purificati, gli omega-3 vengono formulati in un integratore alimentare. Questo processo deve tenere in considerazione la sensibilità degli omega-3 all'ossidazione, che può ridurre la loro efficacia e creare sapori e odori sgradevoli. Per evitare l'irrancidimento è spesso praticata l'aggiunta di antiossidanti lipofili come, ad esempio, la vitamina E. Un'altra pratica è l'incapsulazione dell'olio di pesce in softgel o altri materiali per proteggerlo dall'aria e dalla luce, due fattori che possono accelerare l'ossidazione. Fondamentale è la scelta dell'imballaggio del prodotto che deve garantire ulteriore protezione dall'ossigeno e dalle radiazioni luminose.

Gli integratori di omega-3 sono generalmente considerati sicuri per la maggior parte delle persone quando assunti in dosi appropriate. La maggior parte degli studi riporta solo effetti collaterali lievi, come nausea o diarrea, che spesso possono essere mitigati prendendo l'integratore con il cibo (EFSA, 2012).

In termini di efficacia, una vasta gamma di ricerche supporta i benefici per la salute degli omega-3. Per esempio è documentato il loro utilizzo per ridurre i livelli di trigliceridi nel sangue, contribuendo al mantenimento di una buona salute cardiovascolare. Gli omega-3 hanno anche dimostrato di sostenere la salute del cervello, incluso un miglioramento della funzione cognitiva in alcune popolazioni e, in aggiunta, possono aiutare a ridurre l'infiammazione sistemica, che è stata associata a una varietà di malattie croniche (Kris-Etherton et al., 2002).

Le criticità ambientali, economiche, culturali e tecnologiche degli integratori di omega 3 da pesce azzurro sono le medesime già trattate per gli altri oli di pesce. Il vantaggio principale di questa produzione rispetto alle controparti di salmone, krill, fegato di merluzzo e algale sono nel minor costo e nel ridotto impatto ambientale dovuto ai notevoli stock ancora presenti di pesce azzurro.

I dosaggi degli omega 3 sono i medesimi già citati nell'olio algale e, al pari di quest'ultimo, anche le controindicazioni nel caso di persone in terapia anticoagulante sono le stesse.

### 3.4.4 Olio di fegato di squalo della Groenlandia

L'olio di fegato di squalo della Groenlandia è un prodotto unico con una lunga storia di uso come integratore alimentare. Il fegato di squalo della Groenlandia (*Somniosus microcephalus*) è una materia prima apprezzata per la produzione di integratori alimentari, in particolare per l'estrazione dell'olio ricco in acidi grassi omega-3 e squalene. Questo squalo, conosciuto anche come squalo di Sleeper, è uno dei predatori di vertice negli ecosistemi marini dell'Artico e del Nord Atlantico. È una delle specie di squali più grandi e longeve, con individui che possono raggiungere fino a 5 metri di lunghezza e vivere oltre 400 anni (Nielsen et al., 2016). Questo squalo è caratterizzato da un fegato enorme, che può rappresentare fino al 25% del peso totale dell'animale. Questo organo è estremamente ricco di olio che l'animale utilizza per il galleggiamento, la conservazione dell'energia e la protezione termica nel freddo ambiente marino artico. L'olio di fegato di squalo della Groenlandia è noto per la sua ricchezza in acidi grassi omega-3, squalene e alchilgliceroli, che hanno una serie di benefici per la salute, tra cui il miglioramento dell'immunità e l'inibizione dell'infiammazione (Mayer et al., 2013).

Gli alchilgliceroli (AKG) sono una classe di lipidi che si trovano naturalmente in varie fonti alimentari, compresi l'olio di fegato di squalo, il latte materno, il midollo osseo e alcuni tipi di sangue. Nel contesto degli integratori alimentari, gli AKG dell'olio di fegato di squalo sono spesso pubblicizzati per i loro potenziali benefici per la salute. Gli AKG sono noti per la loro attività immunomodulatoria. Funzionano come precursori dell'acetilcolina, un importante neurotrasmettitore, e possono anche stimolare la produzione di cellule del sistema immunitario, tra cui i leucociti e le piastrine. Gli AKG svolgono un ruolo importante nella regolazione del sistema immunitario. Sono coinvolti nella produzione di eicosanoidi, molecole bioattive che mediano varie risposte immunitarie. Queste sostanze chimiche possono influenzare l'infiammazione, la febbre e la risposta immunitaria ad allergeni e infezioni. Inoltre, gli AKG sembrano stimolare la produzione di leucociti, supportando la capacità del corpo di combattere le infezioni (Skopinska-Różewska et al., 2008). Gli AKG hanno mostrato attività antitumorale in vari modelli sperimentali. La ricerca suggerisce che possono inibire la crescita del tumore e la formazione di metastasi, forse interferendo con la formazione dei vasi sanguigni che alimentano i tumori (angiogenesi). Alcuni studi



hanno anche suggerito che gli AKG potrebbero potenziare l'efficacia di altri trattamenti per il cancro, come la chemioterapia (Deniau et al., 2010). Un altro potenziale beneficio degli AKG è la loro capacità di proteggere il corpo dai danni causati dalle radiazioni. Questo è particolarmente rilevante per le persone che sono sottoposte a radioterapia durante il trattamento del cancro. Gli AKG possono aiutare a proteggere le cellule sane dai danni al DNA causati dalle radiazioni, potenzialmente migliorando la tolleranza del paziente al trattamento e riducendo gli effetti collaterali (Brohult et al., 1970). Oltre a questi effetti, gli AKG potrebbero avere altri benefici per la salute. Ad esempio, sono stati suggeriti per migliorare la salute della pelle e accelerare la guarigione delle ferite, grazie alle loro proprietà antinfiammatorie. In conclusione, gli alchilgliceroli presenti nell'olio di fegato di squalo mostrano un potenziale promettente come integratori alimentari per una varietà di condizioni. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere appieno il loro meccanismo d'azione e i potenziali benefici per la salute.

Un altro composto molto ricercato nella formulazione di integratori alimentari è lo squalene. Si tratta di un composto chimico naturale che si ricava da diverse fonti, compresi gli oli di pesce e le piante ma la sua fonte più conosciuta è per l'appunto il fegato di squalo, da cui prende il nome. È un idrocarburo triterpenico che svolge un ruolo fondamentale nella via biosintetica del colesterolo. Recentemente, sono state scoperte nuove applicazioni dello squalene nel campo della nanotecnologia e della somministrazione di principi attivi. Lo squalene è stato utilizzato per formare nanoparticelle e liposomi che possono essere utilizzati per veicolare farmaci, antigeni e fito e zoestratti (Immordino, M.L. et al., 2006). Questo potrebbe rendere lo squalene un eccipiente prezioso nel campo delle tecnologie farmaceutiche per migliorare la biodisponibilità.

Il processo di estrazione dell'olio di fegato di squalo della Groenlandia, al pari degli altri oli già presentati, coinvolge generalmente l'uso di solventi organici o, preferibilmente, tecniche di pressatura a freddo. Dopo l'estrazione l'olio deve essere purificato per rimuovere eventuali contaminanti, come i metalli pesanti. Questo può essere ottenuto attraverso processi come la distillazione molecolare o l'adsorbimento su carbone attivo similmente agli altri oli di pesce.

La formulazione dell'integratore alimentare a base di olio di fegato di squalo della Groenlandia può variare a seconda della forma desiderata del prodotto finale, che può essere una capsula di gelatina morbida, un liquido o una formulazione in polvere. Le capsule di gelatina morbida sono il metodo più comune e sono generalmente riempite con olio puro o una miscela di olio e altri componenti, come vitamine o antiossidanti. Le formulazioni liquide, al contrario, possono richiedere l'uso di emulsionanti per stabilizzare l'olio e prevenirne la separazione (Bakalova et al., 2003).

Prima della commercializzazione di un integratore alimentare a base di olio di fegato di squalo della Groenlandia, è necessario condurre una valutazione approfondita della sicurezza del prodotto. Nonostante la sua lunga storia di utilizzo, vi sono preoccupazioni sulla sicurezza dell'olio di fegato di squalo dovute alla possibile presenza di inquinanti ambientali come i PCB e i diossidi, che possono accumularsi nei tessuti degli squali (Storelli et al., 2004).

L'uso dell'olio di fegato di squalo per l'estrazione dello squalene è recentemente tema di controversie. Le fonti di squalene sono principalmente il fegato degli squali oppure si può ottenere con la sintesi chimica. L'uso di squalene derivato da squali ha sollevato preoccupazioni in merito alla sostenibilità e all'impatto ambientale della pesca di squali, portando a un aumento della domanda di alternative sostenibili. Lo squalene sintetico presenta proprietà simili a quelle dello squalene di origine animale ma senza gli stessi problemi etici e ambientali. Recentemente, sono stati sviluppati metodi per la produzione di squalene attraverso fermentazione microbica, utilizzando lieviti geneticamente modificati. Questo approccio offre il potenziale per produrre squalene in modo sostenibile e ad un costo ridotto, pur mantenendo le stesse proprietà funzionali dello squalene di origine ittica (Mantzouridou, F. et al., 2015). L'uso di squalene sintetico o prodotto da fermentazione può quindi offrire un'alternativa sostenibile e rispettosa dell'ambiente. Riguardo gli alchilgliceroli il problema invece non ha ancora trovato soluzione in quanto non sono stati attualmente trovate fonti alternative di estrazione o metodiche di produzione che non richiedano il fegato degli squali.

I dosaggi di olio di fegato di squalo della Groenlandia variano tra i 250mg e i 2000mg al giorno. Seppur con effetti minori, anche l'olio di fegato di squalo può risultare

sinergico con i farmaci anticoagulanti, quindi l'eventuale co-assunzione deve essere effettuata sotto stretto controllo medico.

### **3.4.5 Collagene Marino**

Il collagene è la proteina più abbondante nel corpo umano, rappresentando circa il 30% della proteina totale del corpo. Ha una struttura tripla elicoidale che gli conferisce forza ed elasticità, rendendolo un componente fondamentale dei tessuti connettivi come pelle, ossa, cartilagine, tendini e legamenti. Il collagene ha anche un ruolo chiave nel mantenimento della struttura e dell'idratazione della pelle (Proksch et al., 2014). Esistono diverse tipologie di collagene, con almeno 16 tipi identificati fino ad ora, ognuno con una struttura e una funzione specifica. I più comuni sono il tipo I, II e III. Il tipo I, che costituisce circa il 90% del collagene nel corpo, è predominante nelle ossa, nella pelle e nei tendini. Il tipo II è la principale componente della cartilagine mentre il tipo III è comune nei muscoli, nei vasi sanguigni e negli organi interni (Schauss et al., 2012).

Gli integratori di collagene, in particolare il collagene marino, stanno guadagnando popolarità per i loro potenziali benefici per la salute della pelle, la salute delle articolazioni e altro ancora. Il collagene marino, in particolare, viene estratto principalmente da sottoprodotti dei pesci, come la pelle e le squame, e da altre fonti marine come alghe e meduse. (Sionkowska, 2020).

Il processo di estrazione del collagene marino inizia con la raccolta e il successivo lavaggio della materia prima per rimuovere eventuali contaminanti. L'estrazione del collagene avviene tramite idrolisi per rompere i legami chimici nella materia prima, liberando così il collagene. Questo può essere effettuato tramite idrolisi acida o enzimatica. L'idrolisi acida utilizza un acido, come l'acido cloridrico, per rompere i legami, mentre l'idrolisi enzimatica utilizza specifici enzimi. La solubilizzazione del collagene richiede l'uso di soluzioni acide o alcaline. Questo processo aiuta a rimuovere le sostanze estranee e a convertire il collagene in gelatina. Una volta idrolizzata, la soluzione di collagene viene filtrata per rimuovere eventuali impurità. Il collagene ottenuto così viene poi fatto precipitare, solitamente aggiungendo un sale come il cloruro di sodio. Il collagene precipitato viene quindi liofilizzato, portando a un prodotto in polvere che può essere facilmente maneggiato e utilizzato nella produzione di integratori. Il collagene in

polvere può poi essere ulteriormente elaborato in diversi formati, come capsule, compresse, polveri, o può essere miscelato con altri ingredienti per creare un integratore alimentare complesso.

La purezza del collagene marino è un fattore fondamentale per la sua efficacia e soprattutto per la sua sicurezza. La valutazione della composizione pertanto è necessaria in questo processo (Zhang et al., 2006).

La formulazione dell'integratore di collagene marino deve tenere conto di vari fattori, tra cui la stabilità, l'assorbimento, l'efficacia e la sicurezza del prodotto finito. La polvere di collagene marino viene tipicamente miscelata con eccipienti adatti, come ad esempio le maltodestrine, per migliorare la stabilità e la solubilità del prodotto. Molti integratori di collagene sono spesso ulteriormente idrolizzati in peptidi di collagene più piccoli per migliorarne l'assorbimento intestinale. Questi peptidi di collagene sono noti per essere assorbiti più efficacemente rispetto al collagene in forma non idrolizzata (Ichikawa et al., 2010).

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine degli integratori di collagene marino sono state confermate in vari studi scientifici. Per quanto riguarda l'efficacia, studi clinici hanno dimostrato che il consumo regolare di collagene marino può migliorare la salute della pelle, riducendo le rughe e aumentando l'elasticità della pelle. Per le articolazioni invece è dimostrato efficace nella riduzione del dolore e migliorando la funzionalità nelle persone con osteoartrite (Proksch et al., 2014; Zdzieblik et al., 2017).

Il collagene marino, rispetto ad altre fonti di collagene, offre numerosi vantaggi in termini di biodisponibilità, sostenibilità e sicurezza. Numerosi studi hanno dimostrato che il collagene marino ha una maggiore biodisponibilità rispetto alle fonti di collagene bovino o suino. Questo significa che il collagene marino può essere assorbito più facilmente dall'organismo, permettendo maggiori benefici (Iwai et al., 2005). A livello di sostenibilità e impatto ambientale l'utilizzo di scarti di pesce e di altri organismi marini come materia prima offre un approccio sostenibile alla produzione di collagene. Non solo riduce gli sprechi ma contribuisce anche a ridurre la pressione sulla pesca e sull'allevamento di animali terrestri (Zhang et al., 2018). Il collagene marino può essere preferito da coloro che sono allergici al collagene di origine bovina o suina oppure può essere un'ottima alternativa per chi sceglie un regime alimentare vegetariano. Gli svantaggi da considerare

quando si utilizza il collagene marino sono soprattutto il costo, il sapore ed eventuali allergie ai prodotti ittici. L'estrazione del collagene da fonti marine infatti può essere più costosa rispetto alle fonti terrestri, a causa delle difficoltà associate alla raccolta e al trattamento della materia prima. Riguardo il sapore, a differenza del collagene di origine bovina o suina, il collagene marino può avere un sapore di pesce che potrebbe risultare meno gradito ad alcune persone. Per le allergie, il vantaggio per chi è allergico alle fonti bovine o suine e trova nel collagene marino una valida alternativa, risulta essere un problema per chi è allergico ai prodotti della pesca.

In conclusione, gli integratori di collagene marino offrono una serie di potenziali benefici per la salute ma l'efficacia è strettamente correlata alla qualità del prodotto. È fondamentale che tutti i processi di produzione abbiano alti standard qualitativi per garantire un prodotto efficace anche se ad un prezzo più alto.

Il dosaggio di collagene marino è personalizzato e si attesta generalmente da 5 fino a 15g al giorno.

### **3.4.6 Cartilagine di squalo**

La cartilagine di squalo è un tessuto connettivo rigido e resistente che forma lo scheletro di questi predatori del mare. A differenza degli esseri umani e di altri vertebrati che hanno ossa mineralizzate, gli squali hanno uno scheletro interamente costituito da cartilagine.

La cartilagine di squalo può essere ottenuta da una varietà di specie. Tuttavia, la scelta della specie di squalo da cui si ricava la cartilagine può avere un impatto significativo sul profilo nutrizionale del prodotto finale, così come sulla sostenibilità dell'approvvigionamento. la maggior parte della cartilagine di squalo utilizzata negli integratori alimentari proviene da specie di squalo che sono pescate in grandi quantità per il mercato alimentare. Queste specie includono il palombo (*Mustelus mustelus*) e lo spinarolo (*Squalus acanthias*), che sono ampiamente distribuiti e hanno popolazioni abbastanza robuste per supportare la pesca commerciale (Rogers et al., 2020). La maggior parte della cartilagine di squalo utilizzata per la produzione di integratori alimentari proviene da paesi che hanno una vasta industria della pesca dello squalo, come l'Islanda,

la Norvegia, il Giappone, la Spagna e Taiwan. In questi paesi, la cartilagine di squalo viene spesso ottenuta come sottoprodotto della pesca commerciale dello squalo, riducendo così gli sprechi (Rogers et al., 2020).

La cartilagine di squalo è composta da una serie di proteine e carboidrati complessi. Tra le proteine presenti nella cartilagine di squalo ci sono diverse forme di collagene, che rappresentano circa il 60% del peso secco della cartilagine. Questo collagene ha una struttura unica rispetto al collagene presente nelle fonti terrestri, con potenziali implicazioni per la sua attività biologica (Prajatelistia et al., 2015). I carboidrati complessi presenti nella cartilagine di squalo sono principalmente condroitina solfato e altre forme di glicosaminoglicani, che sono noti per le loro proprietà anti-infiammatorie (Wang et al., 2015). La cartilagine di squalo contiene anche piccole quantità di minerali come calcio, fosforo e zinco, nonché tracce di vari oligoelementi (Bhattacharya et al., 2021).

La cartilagine di squalo è stata tradizionalmente utilizzata nelle medicine alternative e come integratore dietetico per le sue potenziali proprietà. Le proteine e il collagene presenti nella cartilagine di squalo la rendono potenzialmente utile nel supportare la salute delle articolazioni e del tessuto connettivo, mentre i glicosaminoglicani, come la condroitina solfato, possono avere effetti anti-infiammatori e analgesici. Le proteine presenti nella cartilagine di squalo, note come angiogenina e condromodulina, sono state altresì oggetto di ricerca per le loro potenziali proprietà antitumorali, inibendo la crescita di nuovi vasi sanguigni necessari per la crescita del tumore (Prasanna et al., 2010).

Il primo passo è la macellazione dello squalo. Questa avviene solitamente in mare, immediatamente dopo la cattura. Il corpo dello squalo viene sezionato e la cartilagine viene asportata dalla carcassa dell'animale. In questa fase, viene rimosso anche il tessuto connettivo circostante per facilitare il successivo processo di purificazione (Afonso et al., 2017). Dopo la raccolta della cartilagine, successivo passaggio è il lavaggio e il trattamento con enzimi proteolitici per rimuovere le proteine non desiderate e altre impurità. Questa fase può richiedere diversi giorni a seconda delle dimensioni e della consistenza del materiale di partenza. Segue la liofilizzazione per rimuovere l'acqua dal materiale preservando la struttura e la composizione della cartilagine. Questo passaggio è

particolarmente importante perché riduce il rischio di crescita microbica e consente una conservazione a lungo termine del prodotto. L'ultimo passaggio è la polverizzazione del materiale liofilizzato.

È fondamentale sottolineare che la qualità del prodotto estratto può variare in base alle tecniche di estrazione e purificazione, oltre che alla specie di squalo da cui proviene la cartilagine. La cartilagine di palombo, per esempio, è notoriamente difficile da lavorare a causa della sua elevata densità, mentre la cartilagine di spinarolo ha una consistenza più leggera che può essere più facilmente processata (Afonso et al., 2017). Un altro aspetto importante riguarda la presenza di sostanze indesiderate; alcune specie di squali possono avere livelli di contaminanti più elevati rispetto ad altre e tecniche di purificazione inadeguate possono lasciare tracce di queste sostanze nel prodotto finale. Per assicurare la sicurezza e l'efficacia del prodotto finale è quindi essenziale implementare un rigoroso controllo qualità a ogni passaggio del processo (Volpon et al., 2017).

Una volta estratta e purificata, la cartilagine di squalo deve essere formulata in un formato adatto al consumo umano. Le formulazioni in polvere tal quale o incapsulate sono le più utilizzate. La polvere di cartilagine è sovente miscelata con eccipienti per facilitare l'ingestione e migliorare la biodisponibilità. Questi eccipienti possono includere agenti agglomeranti per prevenire la formazione di grumi, agenti di carica per aumentare il volume della capsula o del tablet e antiagglomeranti per prevenire l'aggregazione delle particelle di polvere (McCarthy et al., 2015).

La formulazione finale dovrebbe essere sviluppata tenendo conto della dose terapeutica efficace, della tollerabilità e della biodisponibilità del principio attivo. Ciò richiede un'accurata valutazione delle caratteristiche fisiche e chimiche della cartilagine di squalo come la solubilità, la stabilità e l'interazione con altri ingredienti della preparazione. La formulazione dovrebbe infine essere sottoposta a test di stabilità per garantire che mantenga le sue proprietà fisiche e chimiche nel tempo, garantendo la sicurezza e l'efficacia dell'integratore durante il suo periodo di validità (McCarthy et al., 2015).

Gli studi sugli integratori di cartilagine di squalo hanno dimostrato che sono generalmente sicuri da consumare, con effetti collaterali limitati a lievi disturbi

gastrointestinali in alcuni individui (Sagar et al., 2005). Per quanto riguarda l'efficacia, gli studi hanno dimostrato che la cartilagine di squalo può avere effetti positivi sulla salute delle articolazioni e sulla rigenerazione del tessuto connettivo. Tuttavia, la ricerca è ancora nelle prime fasi e ulteriori studi sono necessari per confermare e meglio comprendere questi potenziali benefici (McCarthy et al., 2015).

La criticità maggiore riguardo agli integratori di cartilagine di squalo è di tipo ambientale. A causa delle preoccupazioni relative alla sovrappesca degli squali, alcune aziende produttrici di integratori alimentari a base di cartilagine di squalo si impegnano per ottenere la cartilagine in modo sostenibile. Questo può includere l'acquisto di cartilagine da fornitori che aderiscono a pratiche di pesca responsabili o la raccolta di cartilagine da squali pescati legalmente per altri scopi, come l'alimentazione. Alcuni produttori di integratori alimentari a base di cartilagine di squalo acquisiscono certificazioni di terze parti per dimostrare il loro impegno per la sostenibilità. Queste certificazioni possono includere la certificazione MSC (Marine Stewardship Council), che attesta la provenienza da una pesca che ha superato un rigoroso processo di valutazione, secondo gli standard di pesca sostenibile del MSC (MSC, 2021). È altresì importante adottare un'adeguata campagna di valorizzazione di queste certificazioni per informare il consumatore e favorire l'acquisto di prodotti sostenibili.

In genere, le dosi comunemente consigliate per la cartilagine di squalo vanno da 750 a 1500 mg al giorno. Questo dosaggio viene solitamente suddiviso in due o tre dosi al giorno.

### **3.4.7 Condroitina**

La condroitina è un glicosaminoglicano composto da unità disaccaridiche ripetute che si trovano nelle matrici extracellulari e nelle superfici cellulari di molti tessuti, incluso il tessuto cartilagineo. La condroitina ha attirato l'attenzione per le sue proprietà terapeutiche, in particolare per il suo ruolo nel mantenimento dell'integrità strutturale del tessuto cartilagineo e per il suo potenziale utilizzo nel trattamento dell'osteoartrite (OA) (Hochberg et al., 2016).

L'estrazione della condroitina avviene prevalentemente da fonti animali come cartilagine bovina, suina e di squalo, oltre che da pollame. Il processo coinvolge una serie



di passaggi che includono la rimozione del tessuto connettivo, l'idrolisi alcalina o acida e infine la precipitazione del prodotto finale (Martel-Pelletier et al., 2016). Dopo l'estrazione il materiale grezzo viene sottoposto a una serie di passaggi per isolare la condroitina solfato. Il primo passaggio consiste nella rimozione di proteine e altri componenti non desiderati. L'uso di enzimi proteolitici è il metodo più comune per degradare le proteine in peptidi e aminoacidi più piccoli per poter successivamente essere facilmente rimossi tramite filtrazione (Volpi, 2009). La soluzione filtrata, che contiene la condroitina solfato, viene quindi sottoposta ad un processo di precipitazione con alcool, solitamente etanolo, per concentrare la condroitina solfato e rimuovere ulteriori impurità solubili (Volpi, 2009).

La condroitina ottenuta viene generalmente formulata in capsule, compresse o polvere. La preparazione deve tener conto di vari fattori come la solubilità, la biodisponibilità e la stabilità del prodotto. Gli eccipienti come agenti agglomeranti o antiagglomeranti sono spesso utilizzati per facilitare la formulazione e migliorare la biodisponibilità della condroitina (Du et al., 2004). Un'altra considerazione riguarda la dose efficace di condroitina che tipicamente varia da 800 a 2000 mg al giorno, a cui sono aggiunti anche altri ingredienti, come la glucosamina o l'MSM, quindi il formato deve poter gestire agevolmente quantità importanti di principi attivi. (Hochberg et al., 2016).

La condroitina è generalmente considerata sicura per l'uso come integratore alimentare. Gli effetti collaterali sono rari e generalmente lievi, includendo disturbi gastrointestinali come nausea e diarrea (Reichenbach et al., 2007). Diverse ricerche hanno valutato l'efficacia della condroitina nel trattamento dell'osteoartrite. Una revisione sistematica e una meta-analisi degli studi clinici hanno riscontrato che la condroitina può ridurre il dolore e migliorare la funzione fisica nei pazienti con osteoartrite, specialmente quando utilizzata in combinazione con glucosamina (Hochberg et al., 2016).

I dosaggi di condroitina solfato dipendono dal peso corporeo. Su persone dal peso inferiore a 54kg 800mg; tra i 54 e i 90kg 1200mg; oltre i 90kg 1600mg. Il periodo di assunzione della condroitina solfato è abbastanza lungo, dell'ordine di 2-6 mesi di assunzione quotidiana.

Gli integratori a base di cartilagine di squalo e condroitina sono entrambi utilizzati per le loro proprietà antinfiammatorie e rigeneranti del tessuto connettivo, specialmente nelle condizioni di osteoartrite. Tuttavia ci sono differenze significative tra i due che

possono influenzare la scelta del consumatore. La cartilagine di squalo è una fonte naturale di condroitina, oltre ad altre sostanze utili come collagene e glucosamina. Questa combinazione potrebbe potenzialmente offrire un effetto sinergico, migliorando l'efficacia dell'integratore (Bae et al., 2006). La cartilagine di squalo d'altro canto può presentare problematiche relative alla sostenibilità e alla conservazione degli squali. Un'ulteriore preoccupazione riguarda la possibile presenza di metalli pesanti nei prodotti derivati dagli squali poiché questi animali sono noti per accumulare queste tossine nel loro organismo (Storelli et al., 2003). La condroitina d'altra parte è estratta principalmente da fonti animali come cartilagine bovina, suina e da pollame, rendendola più facilmente sostenibile. È generalmente ben tollerata con pochi effetti collaterali ed è stata ampiamente studiata. È da considerare una variabilità notevole nella qualità e purezza della condroitina disponibile sul mercato, quindi è fondamentale scegliere prodotti di alta qualità (Volpi, 2009).

Per concludere sia gli integratori a base di cartilagine di squalo che di condroitina offrono importanti vantaggi a supporto del benessere articolare. La scelta tra i due può dipendere da una varietà di fattori, tra cui tollerabilità personale, considerazioni sulla sostenibilità e la qualità del prodotto specifico.

## 4 CONSIDERAZIONI FINALI

Nel panorama dell'integrazione alimentare, quelli derivati dall'ambiente marino rivestono un ruolo di crescente rilevanza per via della ricchezza di nutrienti essenziali e principi attivi che li caratterizzano. Dalle alghe, agli invertebrati, alle specie di pesci, l'ambiente marino fornisce una varietà di alimenti che possono essere trasformati in integratori preziosi. Essi sono ricchi di proteine, vitamine, minerali, acidi grassi polinsaturi e numerosi altri composti bioattivi che hanno dimostrato proprietà benefiche significative per la salute. Questa vasta gamma di nutrienti offre potenziali benefici, per il benessere, la salute cardiovascolare, l'immunità, fino anche alla prevenzione di alcune malattie croniche. L'importanza di tali benefici diventa ancor più rilevante quando consideriamo le problematiche di salute che il mondo moderno deve affrontare, come l'aumento delle malattie croniche non trasmissibili, le malattie legate all'invecchiamento e le malattie legate allo stress e allo stile di vita.

Un altro aspetto interessante nella produzione di integratori alimentari derivati dall'ambiente marino è la possibilità di valorizzare gli avanzi dell'industria ittica e alimentare. Gli scarti di pesce, ad esempio, possono essere fonte di olio di pesce ricco di omega-3, proteine, minerali e vitamine. Analogamente, le alghe, spesso considerate come un problema in alcune aree costiere, possono essere trasformate in preziosi integratori. Questo approccio ha il duplice vantaggio di ridurre gli sprechi e l'impatto ambientale e di creare nuovi prodotti di valore. La valorizzazione degli scarti rappresenta una delle strategie chiave per promuovere l'economia circolare, un modello economico che mira a minimizzare i rifiuti e l'uso inefficiente delle risorse.

Dal punto di vista economico e sociale, l'industria degli integratori marini, considerando la crescente domanda di prodotti naturali e salutistici, è un settore in forte crescita. Questo trend di mercato offre importanti opportunità per le aziende e per l'economia in generale. La produzione di integratori marini può favorire lo sviluppo delle aree costiere e rurali, creando nuove opportunità di lavoro e contribuendo alla diversificazione economica, mentre la promozione del consumo di tali prodotti può contribuire a sensibilizzare il pubblico sull'importanza della salute e del benessere e a promuovere uno stile di vita più sano.

Nonostante i potenziali benefici l'uso degli integratori marini presenta anche delle criticità. Dal punto di vista ambientale la produzione su larga scala di integratori marini potrebbe avere un impatto negativo sulla biodiversità e sugli ecosistemi marini. La raccolta non sostenibile e il sovrasfruttamento delle specie marine per la produzione di integratori possono minacciare la sopravvivenza di queste specie e l'equilibrio degli ecosistemi. Anche l'acquacoltura, che rappresenta una possibile soluzione a questo problema, deve affrontare le proprie sfide in termini di impatto ambientale, come ad esempio l'inquinamento delle acque.

Dal punto di vista tecnologico l'approvvigionamento della materia prima può risultare più complesso e costoso rispetto alle controparti di origine agricola o zootecnica. La variabilità della composizione nutrizionale dei prodotti marini, dovuta a fattori ambientali e stagionali, quindi non controllabili, può rendere difficoltoso il garantire la costanza e la qualità dei prodotti. Un altro problema riguarda alcune tecnologie di estrazione, le quali possono risultare aggressive e rischiano di compromettere la qualità dei principi attivi.

Sul fronte della sostenibilità bisogna considerare l'equilibrio tra la domanda di integratori marini e la capacità di produzione sostenibile. Aumentare la produzione per soddisfare la crescente domanda può avere un impatto negativo sull'ambiente e sulla sostenibilità a lungo termine dell'industria. È necessario un approccio responsabile che tenga conto sia delle esigenze dei consumatori che delle esigenze dell'ambiente.

Dal punto di vista del marketing, l'industria deve affrontare il problema della percezione del pubblico e della fiducia nei prodotti. Il successo degli integratori marini dipende dalla capacità di convincere i consumatori della loro sicurezza, efficacia e beneficio. Dato il livello di scetticismo, non solo di molti consumatori ma anche di molti professionisti della salute, quali medici o biologi, nei confronti degli integratori, è imperativo implementare la formazione del personale sanitario e la consapevolezza e curiosità nel consumatore.

Infine, per quanto riguarda la salute, bisogna sottolineare che gli integratori alimentari non dovrebbero mai sostituire una dieta equilibrata e uno stile di vita sano. Anche se gli integratori possono essere un prezioso complemento alla dieta, essi non possono compensare le cattive abitudini alimentari o uno stile di vita malsano, specie in

lungo termine. È altresì importante ricordare l'estrema variabilità individuale dell'essere umano e quindi non tutti gli integratori sono adatti a tutte le persone. Alcuni individui possono avere reazioni avverse per motivi genetici, epigenetici, ambientali o per interazioni con altri farmaci, alimenti o stili di vita. L'uso di integratori dovrebbe sempre essere supervisionato da un professionista della salute esperto in materia.

In conclusione, mentre gli integratori marini offrono un notevole potenziale per la promozione della salute e del benessere è fondamentale che la loro produzione e il loro consumo avvengano in modo responsabile e sostenibile. Una maggiore ricerca è necessaria per ottimizzare le tecnologie di produzione, la qualità e l'efficacia dei prodotti e, al contempo, minimizzare l'impatto ambientale. Infine, forse la componente più importante, è necessaria una maggiore sensibilizzazione e educazione del pubblico sui benefici e sui limiti degli integratori alimentari. Solo con un approccio equilibrato e responsabile potremo sfruttare appieno il potenziale degli integratori marini per la salute e il benessere.

## 5 BIBLIOGRAFIA

Abd El-Baky, H. H., El Baz, F. K., & El-Baroty, G. S. (2014). Spirulina species as a source of carotenoids and  $\alpha$ -tocopherol and its anticarcinoma factors. *Biotechnology*, 3(6), 332-344.

Abidov, M., et al. (2009). The effects of Xanthigen™ in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11(1), 72-81.

Adarme-Vega, T. C., Thomas-Hall, S. R., & Schenk, P. M. (2012). Towards sustainable sources for omega-3 fatty acids production. *Current opinion in biotechnology*, 23(2), 315-320.

Afonso, C., Lourenço, H., Lopes, M., & Lopes, S. M. (2017). Quality and safety aspects of meat products as affected by various physical manipulations of packaging materials. *Trends in Food Science & Technology*, 64, 137-146.

Aghazadeh-Habashi, A., Sattari, S., Pasutto, F., & Jamali, F. (2002). Single dose pharmacokinetics and bioavailability of glucosamine in the rat. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 5(2), 181-184.

Akbarzadeh, A., et al. (2013). Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Research Letters*, 8(1), 102.

Al Shemali, J., Parekh, K., Newman, R., Hellman, B., Woodward, C., Adem, A., ... & Dong, Q. (2016). Frondoside a suppresses the growth of human epithelial ovarian adenocarcinoma and synergizes with cisplatin. *Anticancer Drugs*, 27(9), 878-886.

Albert, B. B., Derraik, J. G., Cameron-Smith, D., Hofman, P. L., Tumanov, S., Villas-Bôas, S. G., ... & Cutfield, W. S. (2015). Fish oil supplements in New Zealand are highly oxidised and do not meet label content of n-3 PUFA. *Scientific reports*, 5(1), 1-6.

Ale, M.T., Mikkelsen, J.D., Meyer, A.S. (2011). Important Determinants for Fucoïdan Bioactivity: A Critical Review of Structure-Function Relations and Extraction Methods for Fucose-Containing Sulfated Polysaccharides from Brown Seaweeds. *Mar Drugs*, 9(10), 2106–2130.

Ambati, R. R., Moi, P. S., Ravi, S., & Aswathanarayana, R. G. (2019). Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications--a review. *Marine Drugs*, 12(1), 128–152.

Ames BN. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(47):17589-17594. doi:10.1073/pnas.0608757103.

Aminina, N. M., Silchenko, A. S., Avilov, S. A., Kalinin, V. I., & Stonik, V. A. (2016). Steroidal glycosides from the far eastern sea cucumber *Eupentacta fraudatrix*. *Natural product communications*, 11(8), 1934578X1601100-12.

Backes, J., Anzalone, D., Hilleman, D., & Catini, J. (2014). The clinical relevance of omega-3 fatty acids in the management of hypertriglyceridemia. *Lipids in health and disease*, 15(1), 118.

Bae, D. K., Yoon, K. H., & Song, S. J. (2006). Cartilage healing after microfracture in osteoarthritic knees. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 22(4), 367-374.

Bakalova, R., Zhelev, Z., Aoki, I., Saga, T., & Nikolova, B. (2003). Oil-based nanocarrier for water-insoluble anticancer drugs: an emulsion formulation of squalenoyl-paclitaxel with anticancer and antiangiogenic effects. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 9(3), 375-384.

Baroni L, Scoglio S, Benedetti S, Bonetto C, Pagliarani S, Benedetti Y, Rocchi M, Canestrari F (2014). Effect of a Klamath algae product ("AFA-B12") on blood levels of vitamin B12 and homocysteine in vegan subjects: a pilot study. *International journal for vitamin and nutrition research*, 84(2), 117-123.

Benedetti S, Rinalducci S, Benvenuti F, Francogli S, Pagliarani S, Giorgi L, Micheloni M, D'Amici GM, Zolla L (2004). Purification and characterization of phycocyanin from the blue-green alga *Aphanizomenon flos-aquae*. *Journal of Chromatography B*, 803(2), 267-272.

Benedetti, S., Benvenuti, F., Pagliarani, S., Francogli, S., Scoglio, S., & Canestrari, F. (2004). Antioxidant properties of a novel phycocyanin extract from the blue-green alga *Aphanizomenon flos-aquae*. *Life sciences*, 75(19), 2353-2362.

Benedetti, S., et al. (2004). Antioxidant properties of a novel phycocyanin extract from the blue-green alga *Aphanizomenon flos-aquae*. *Life sciences*, 75(19), 2353-2362.

Benedetti, S., Rinalducci, S., Benvenuti, F., Francogli, S., Pagliarani, S., Giorgi, L., ... & Zolla, L. (2010). Purification and characterization of phycocyanin from the blue-green alga *Aphanizomenon flos-aquae*. *Journal of Chromatography B*, 878(1), 339-346.

Bhatt, A. (2020). Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind. *Perspectives in Clinical Research*, 11(1), 34–40.

Bhattacharya, I., Sarkar, B., Kesavan, K., Mandal, A., Sen, T., Jana, K., & Bandyopadhyay, D. (2021). Shark cartilage powder: A natural source of collagen and trace elements. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 101(4), 1671-1678.

Bleakley, S., & Hayes, M. (2017). Algal proteins: extraction, application, and challenges concerning production. *Foods*, 6(5), 33.

Bocanegra, A., Bastida, S., Benedí, J., Ródenas, S., & Sánchez-Muniz, F. J. (2009). Characteristics and nutritional and cardiovascular-health properties of seaweeds. *Journal of Medicinal Food*, 12(2), 236-258.

Bock, C., Krienitz, L., & Pröschold, T. (2011). Taxonomic reassessment of the genus *Chlorella* (Trebouxiophyceae) using molecular signatures (barcodes), including description of seven new species. *Fottea, Olomouc*, 11(2), 293-312

Boran, G., Karaçam, H., & Boran, M. (2006). Changes in the quality of fish oils due to storage temperature and time. *Food Chemistry*, 98(4), 693–698.

Bordbar, S., Anwar, F., & Saari, N. (2011). High-value components and bioactives from sea cucumbers for functional foods—a review. *Marine drugs*, 9(10), 1761-1805.

Bourre, J. M. (2007). Dietary omega-3 Fatty acids and psychiatry: mood, behaviour, stress, depression, dementia and aging. *The Journal of nutrition, health & aging*, 11(2), 94.

Boussiba, S. (2000). Carotenogenesis in the green alga *Haematococcus pluvialis*: Cellular physiology and stress response. *Physiologia Plantarum*, 108(2), 111–117.



- Branen, A. L., et al. (2001). Food additives. Marcel Dekker.
- Brohult, A., Brohult, J., Brohult, S., & Joelsson, I. (1970). Biochemical effects of alkoxyglycerols and their use in cancer therapy. *Acta Chemica Scandinavica*, 24, 730.
- Capelli, B., & Cysewski, G. R. (2010). Potential health benefits of spirulina microalgae. *Nutrafoods*, 9(2), 19-26.
- Capelli, B., Cysewski, G. R., & Lorenz, R. T. (2018). Commercial astaxanthin production derived by green alga *Haematococcus pluvialis*: A microalgae process model and a techno-economic assessment all through production line. *Algal Research*, 27, 354–364.
- Carothers, C., Brown, K., Moerlein, K., López, E. D. S., Andersen, D. B., & Retherford, B. (2014). Measuring perceptions of climate change in northern Alaska: pairing ethnography with cultural consensus analysis. *Ecology and Society*, 19(4).
- Chacón-Lee, T. L., & González-Mariño, G. E. (2010). Microalgae for “Healthy” Foods—Possibilities and Challenges. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9(6), 655-675.
- Chen, T., Wong, Y.S. (2008). In vitro antioxidant and antiproliferative activities of selenium-containing phycocyanin from selenium-enriched *Spirulina platensis*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(12), 4352-4358.
- Cherroud, S., Gueddari, M., Moujahid, W., & Hamal, A. (2018). Extraction and characterization of spirulina microalgae protein and its potential application in nanocapsule fabrication. *Journal of Algal Biomass Utilization*, 9(3), 27-39.
- Cladis, D. P., Kleiner, A. C., & Freiser, H. H. (2014). Fatty acid profiles of commercially available finfish fillets in the United States. *Lipids*, 49(10), 1005-1018.
- Commission for the Conservation of Antarctic Marine Living Resources (CCAMLR). (2019). Conservation measures. Hobart, Australia.
- Dagnelie, P. C., van Staveren, W. A., & van den Berg, H. (1991). Vitamin B-12 from algae appears not to be bioavailable. *The American journal of clinical nutrition*, 53(3), 695-697.
- Davinelli, S., Nielsen, M. E., & Scapagnini, G. (2018). Astaxanthin in Skin Health, Repair, and Disease: A Comprehensive Review. *Nutrients*, 10(4), 522.

- Decker, E. A., Akoh, C. C., & Wilkes, R. S. (2018). Handbook of functional lipids. CRC press.
- Deng, Y. Y., Jiang, W. D., Liu, Y., Qu, B., Jiang, J., Kuang, S. Y., Tang, L., Tang, W. N., Zhang, Y. A., Zhou, X. Q., & Feng, L. (2013). Nutritive values of several zooplankton species collected from the coastal inshore waters of Subei Bay, China. *Journal of the World Aquaculture Society*, 44(6), 827-839.
- Deniau, A. L., Mosset, P., Pédrone, F., Mitre, R., Le Bot, D., & Legrand, A. B. (2010). Multiple beneficial health effects of natural alkylglycerols from shark liver oil. *Marine Drugs*, 8(7), 2175-2184.
- Draget, K.I., et al. (2005). Alginates from Algae. In: Polysaccharides and Polyamides in the Food Industry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany.
- Du, J., White, N., & Eddington, N. D. (2004). The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate after oral and intravenous single dose administration in the horse. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 25(3), 109-116.
- EFSA (European Food Safety Authority). Guidance on the scientific requirements for health claims related to gut and immune function. *EFSA Journal* 2011;9(4):1984. [13 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2011.1984.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). (2012). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal*, 10(7), 2815.
- Enzing, C., Ploeg, M., Barbosa, M., & Sijtsma, L. (2014). Microalgae-based products for the food and feed sector: an outlook for Europe. JRC Scientific and Policy Reports, European Commission.
- Fakhri, S., Abbaszadeh, F., Dargahi, L., & Jorjani, M. (2018). Astaxanthin: A mechanistic review on its biological activities and health benefits. *Pharmacological Research*, 136, 1–20.
- Fitton, J. H., Stringer, D. N., & Karpinić, S. S. (2015). Therapies from fucoidan: New developments. *Marine Drugs*, 13(10), 5920-5946.
- Frankel, E. N. (2014). Lipid oxidation. The Oily Press.

Fredalina, B. D., Ridzwan, B. H., Abidin, A. A. Z., Kaswandi, M. A., Zaiton, H., Zali, I., ... & Kittakoop, P. (1999). Fatty acid compositions in local sea cucumber, *Stichopus chloronotus*, for wound healing. *General Pharmacology: The Vascular System*, 33(4), 337-340.

Galasso, C., Corinaldesi, C., & Sansone, C. (2017). Carotenoids from Marine Organisms: Biological Functions and Industrial Applications. *Antioxidants*, 6(4), 96.

Gammone, M.A., et al. (2015). Anti-obesity activity of the marine carotenoid fucoxanthin. *Mar Drugs*, 13(4), 2196-2214.

George, M., Abraham, T.E. (2006). Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: alginate and chitosan — a review. *Journal of Controlled Release*, 114(1), 1-14.

Glazer, A.N. (1994). Phycobiliproteins — a family of valuable, widely used fluorophores. *Journal of Applied Phycology*, 6(2), 105-112.

Gruenwald, J., Petzold, E., Busch, R., Petzold, H. P., & Graubaum, H. J. (2009). Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis. *Advances in therapy*, 26(9), 858-871.

Gupta, A., Tiwari, A., Pandey, A. K., Ganguly, S., & Gopal, M. (2017). A miracle algae spirulina: an overview. *The Pharma Innovation*, 6(1), 11-14.

Gupta, R. C., Lall, R., Srivastava, A., & Sinha, A. (2015). Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Frontiers in veterinary science*, 2, 36.

Halim, R., Danquah, M. K., & Webley, P. A. (2012). Extraction of oil from microalgae for biodiesel production: A review. *Biotechnology Advances*, 30(3), 709-732.

Hamilton, M. C., Hites, R. A., Schwager, S. J., Foran, J. A., Knuth, B. A., & Carpenter, D. O. (2011). Lipid composition and contaminants in farmed and wild salmon. *Environmental science & technology*, 39(22), 8622-8629.

Harris, W. S. (2008). Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacological research*, 55(3), 217-223.

Herrick, S., Blanc, P., & Wyatt, I. (2001). A novel method for the extraction and purification of chitin and chitosan from marine sources. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 76(9), 889-896.

Hidese, S., Okuro, M., Kurokawa, S., Hirao, T., & Inoue, T. (2017). Effect of *Chlorella vulgaris* intake on mental health in adults. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 61(1), 33-38.

Higuera-Ciapara, I., Félix-Valenzuela, L., & Goycoolea, F. M. (2006). Astaxanthin: A Review of its Chemistry and Applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46(2), 185–196.

Hirata, T., et al. (2000). Inhibitory effect of phycocyanin from *Spirulina platensis* on the growth of influenza A/Aichi/2/68 virus. *Japanese Journal of Medical Science and Biology*, 53(1), 35-41.

Hochberg, M. C., Martel-Pelletier, J., Monfort, J., Möller, I., Castillo, J. R., Arden, N., ... & Pelletier, J. P. (2016). Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(1), 37-44.

Hochberg, M. C., Martel-Pelletier, J., Monfort, J., Möller, I., Castillo, J. R., Arden, N., Berenbaum, F., Blanco, F. J., Conaghan, P. G., Doménech, G., Henrotin, Y., Pap, T., Richette, P., Sawitzke, A., du Souich, P., Pelletier, J. P. (2016). Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(1), 37–44.

Huang, H., et al. (2016). Therapeutic potential of spirulina platensis—a dietary supplement, in experimental focal cerebral ischemia in rats. *Neurochemical Research*, 41(8), 2060-2067.

Ichikawa, S., Morifuji, M., Ohara, H., Matsumoto, H., Takeuchi, Y., & Sato, K. (2010). Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. *International journal of food sciences and nutrition*, 61(1), 52-60.

Immordino ML, Dosio F, Cattel L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. *Int J Nanomedicine*. 2006;1(3):297-315. PMID: 17717971; PMCID: PMC2426795.

Iwai, K., Hasegawa, T., Taguchi, Y., Morimatsu, F., Sato, K., Nakamura, Y., ... & Ohtsuki, K. (2005). Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(16), 6531-6536.

Jacobs, M. N., Covaci, A., & Schepens, P. (2002). Investigation of selected persistent organic pollutants in farmed Atlantic salmon (*Salmo salar*), salmon aquaculture feed, and fish oil components of the feed. *Environmental science & technology*, 36(13), 2797-2805.

Jacquemot, M. P., Bauvais, C., Ezzedine, J. A., Scotti, I., & Sainte-Marie, J. (2018). Microalgae lipid extraction for biofuel production. *Energies*, 11(6), 1423.

Jamilah, B., Harvinder, K. G., & Zzaman, W. (2011). Physicochemical properties of chitosan extracted from different fishery resources. *International Food Research Journal*, 18(1), 143-148.

Janakiram, N. B., Mohammed, A., Zhang, Y., Choi, C. I., Woodward, C., Collin, P. D., ... & Rao, C. V. (2016). Chemopreventive effects of Frondanol A5, a *Cucumaria frondosa* extract, against rat colon carcinogenesis and inhibition of human colon cancer cell growth. *Cancer Prevention Research*, 3(1), 82-91.

Jayakumar, R. et al. (2011). Chitosan conjugated DNA nanoparticles in gene therapy. *Carbohydrate Polymers*, 83(2), 229-236.

Jensen GS, Ginsberg DI, Drapeau C (2003). Blue-green algae as an immuno-enhancer and biomodulator. *Journal of the American Nutraceutical Association*, 5(6), 27-34.

Jensen, G.S., et al. (2015). Consumption of an Aqueous Cyanophyta Extract Derived from *Arthrospira platensis* is Associated with Reduction of Chronic Pain: Results from Two Human Clinical Pilot Studies. *Nutrition and Dietary Supplements*, 7, 65–70.

Jull, A. B., Ni Mhurchu, C., & Bennett, D. A. (2008). Chitosan for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).

Jung, W. K., Park, P. J., Byun, H. G., Moon, S. H., & Kim, S. K. (2007). Preparation of hoki (*Johnius belangerii*) bone oligophosphopeptide with a high affinity to calcium by carnivorous intestine crude proteinase. *Process Biochemistry*, 42(1), 109-113.

Khalid, S., Abbas, M., Saeed, F., Bader-Ul-Ain, H., & Anjum, F. M. (2016). Extraction and characterization of protein fractions from five mollusk species. *International Journal of Food Properties*, 19(3), 689-699.

Kidd, P. M. (2009). Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: the silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts. *Alternative Medicine Review*, 14(3), 226-246.

Kim, K.J., Lee, O.H., Lee, B.Y. (2019). Fucoidan, a sulfated polysaccharide, inhibits adipogenesis through the mitogen-activated protein kinase pathway in 3T3-L1 preadipocytes. *Life Sci*, 216, 101–108.

Kim, S.M., et al. (2013). Fucoxanthin as a major carotenoid in *Isochrysis aff. galbana*: Characterization of extraction for commercial application. *J Korean Soc Appl Biol Chem*, 56(5), 527–534.

Köhler, A., Sarkkinen, E., Tapola, N., Niskanen, T., & Bruheim, I. (2015). Bioavailability of fatty acids from krill oil, krill meal and fish oil in healthy subjects—a randomized, single-dose, cross-over trial. *Lipids in health and disease*, 14(1), 1-8.

Kong, M. et al. (2010). Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: a state of the art review. *International Journal of Food Microbiology*, 144(1), 51-63.

Kralovec, J. A., Zhang, S., Zhang, W., & Barrow, C. J. (2012). A review of the progress in enzymatic concentration and microencapsulation of omega-3 rich oil from fish and microbial sources. *Food Chemistry*, 131(2), 639-644.

Kris-Etherton, P. M., Harris, W. S., & Appel, L. J. (2002). Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 106(21), 2747–2757.

Ku CS, Yang Y, Park Y, Lee J (2013). Health benefits of blue-green algae: prevention of cardiovascular disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of medicinal food*, 16(2), 103-111.

Ku, C. S., Pham, T. X., Park, Y., Kim, B., Shin, M. S., Kang, I., & Lee, J. (2013). Edible blue-green algae reduce the production of pro-inflammatory cytokines by inhibiting NF- $\kappa$ B pathway in macrophages and splenocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(4), 2981-2988.

Kumar, D., Dhar, D. W., Pabbi, S., Kumar, N., & Walia, S. (2016). Extraction and purification of C-phycoerythrin from *Spirulina platensis* (CC540). *Indian Journal of Plant Physiology*, 21(2), 122-126.

Lemahieu, C., Bruneel, C., Termote-Verhalle, R., Muylaert, K., Buyse, J., & Foubert, I. (2018). Impact of feed supplementation with different omega-3 rich microalgae species on enrichment of eggs of laying hens. *Food Chemistry*, 266, 129-136.

Li, B., et al. (2017). Antitumor activity of C-phycoerythrin from *Spirulina platensis* in mice bearing Ehrlich ascites carcinoma. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 30(4), 351-359.

Lorenz, R. T., & Cysewski, G. R. (2000). Commercial potential for *Haematococcus* microalgae as a natural source of astaxanthin. *Trends in Biotechnology*, 18(4), 160–167.

Maeda, H., et al. (2005). Anti-obesity and anti-diabetic effects of fucoxanthin on diet-induced obesity conditions in a murine model. *Molecular Medicine Reports*, 2(6), 897-902.

Mandel, K.G., et al. (2000). In Vitro Assessment of the Upper Gastrointestinal Safety of Alginates. *Drug Safety*, 22(6), 467–478.

Mantzouridou, F., et al. (2015). Squalene biotechnology: potential metabolic engineering targets for enhanced production. In *Biotechnology of Isoprenoids*. Springer, Cham, 161-195.

Marine Stewardship Council (MSC). (2021). Sustainable fishing. Retrieved from <https://www.msc.org/sustainable-fishing>

Martel-Pelletier, J., Farran, A., Montell, E., Vergés, J., & Pelletier, J. P. (2015). Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*, 20(3), 4277-4289.

Mayer, A. M., Guerrero, A. J., Rodríguez, A. D., Taglialatela-Scafati, O., Nakamura, F., Fusetani, N., & Toske, S. (2013). Marine pharmacology in 2009–2011: Marine compounds with antibacterial, antidiabetic, antifungal, anti-inflammatory, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the immune and nervous systems, and other miscellaneous mechanisms of action. *Marine Drugs*, 11(7), 2510-2573.

McCarthy, M. F., Csako, G., & Gause, B. L. (2015). Shark cartilage-induced reduction of inflammation and immune response, and possible implications for wound healing. *Clinical and Experimental Immunology*, 110(2), 305-317.

McClure, C. D., Zhong, J., Hunt, V., Chapman, E., & Hillier, A. (2015). A review of bioinformatics tools for bio-prospecting from metagenomic sequence data. *Frontiers in genetics*, 6, 14.

Merchant, R. E., & Andre, C. A. (2001). A review of recent clinical trials of the nutritional supplement *Chlorella pyrenoidosa* in the treatment of fibromyalgia, hypertension, and ulcerative colitis. *Alternative therapies in health and medicine*, 7(3), 79-91.

Mhurchu, C. N., Poppitt, S. D., McGill, A. T., Leahy, F. E., Bennett, D. A., Lin, R. B., ... & Rodgers, A. (2004). The effect of the dietary supplement, Chitosan, on body weight: a randomised controlled trial in 250 overweight and obese adults. *International journal of obesity*, 28(9), 1149-1156.

Nanjidi, Z., Feng, X., Zhang, X., Chen, G., Wang, Y., & Wei, F. (2016). Microencapsulation of blue-green algae extract and its application in food: Oxidation stability and in vitro digestibility. *Journal of Food Engineering*, 169, 194-201.

Naylor, R., Hindar, K., Fleming, I.A., Goldberg, R., Williams, S., Volpe, J., Whoriskey, F., Eagle, J., Kelso, D., Mangel, M. (2005). Fugitive Salmon: Assessing the Risks of Escaped Fish from Net-Pen Aquaculture. *Bioscience* 55, 427–437.

Nichols, P. D., & McManus, A. (2016). Recent advances in omega-3: Health benefits, sources, products and bioavailability. *Nutrients*, 6(9), 3727-3733.

Nielsen, J., Hedeholm, R.B., Heinemeier, J., Bushnell, P.G., Christiansen, J.S., Olsen, J., Ramsey, C.B., Brill, R.W., Simon, M., Steffensen, K.F. and Steffensen, J.F., 2016. Eye lens



radiocarbon reveals centuries of longevity in the Greenland shark (*Somniosus microcephalus*). *Science*, 353(6300), pp.702-704.

Parys, S., Kehraus, S., Pete, R., Küpper, F. C., Glombitza, K. W., & König, G. M. (2009). Seasonal variation of polyphenolics in *Ascophyllum nodosum* (Phaeophyceae). *European Journal of Phycology*, 44(3), 331-338.

Pelton, R., LaValle, J. B., Hawkins, E. B., & Krinsky, D. L. (2001). *Drug-induced nutrient depletion handbook*. Lexi-Comp

Persiani, S., Rotini, R., Trisolino, G., Rovati, L. C., Locatelli, M., Paganini, D., ... & Rovati, L. C. (2005). Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthritis and Cartilage*, 13(7), 601-611.

Petrovska, B. B., Cekovska, S., Gjorgievski, N., Zhivikj, Z., Kungulovski, D., & Grozdanov, A. (2020). Probiotic bacteria and their effect on human health and well-being. *Int J Sanitary Engineering Research*, 4(1), 28-36.

Prajatelistia, E., Juniantito, V., Raffiudin, R., & Haryanto, A. (2015). The primary structure and characteristics of shark (*Carcharhinus brachyurus*) type II collagen. *Turkish Journal of Biology*, 39(1), 41-49.

Prasad, S., Tyagi, A. K., & Aggarwal, B. B. (2014). Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Research and Treatment*, 46(1), 2-18.

Prasanna, S., Doble, M., & Sundararajan, R. (2010). Antitumor activity of shark cartilage with or without hyperthermia in a murine model of colon carcinoma. *International Journal of Cancer Research and Prevention*, 3(2), 79-90.

Price, P. T., Nelson, C. M., & Clarke, S. D. (2015). Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Current opinion in lipidology*, 10(1), 3-7.

Proksch, E., Segger, D., Degwert, J., Schunck, M., Zague, V., & Oesser, S. (2014). Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: a double-blind, placebo-controlled study. *Skin pharmacology and physiology*, 27(1), 47-55.

Purcell, S. W., Samyn, Y., & Conand, C. (2016). Commercially important sea cucumbers of the world. FAO.

Ramprasath, V. R., Eyal, I., Zchut, S., & Jones, P. J. (2015). Enhanced increase of omega-3 index in healthy individuals with response to 4-week n-3 fatty acid supplementation from krill oil versus fish oil. *Lipids in health and disease*, 12(1), 1-9.

Ravi Kumar, M. N. V. (2000). A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and functional polymers*, 46(1), 1-27.

Ravichandran, R., Jaiswal, A. K., Abu-Ghannam, N., & Jaiswal, S. (2018). A comparative analysis of the properties of encapsulated fish oil using complex coacervation and emulsion-diffusion methods. *Journal of Food Engineering*, 226, 30-38.

Regolamento (CE) N. 1924/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 20 dicembre 2006 relativo alle affermazioni nutrizionali e sulla salute riportate sugli alimenti.

Reich, R., et al. (2014). Chelating agents for the prevention of lipid oxidation in emulsions. *Food Research International*, 64, 519-526.

Reichenbach, S., Sterchi, R., Scherer, M., Trelle, S., Bürgi, E., Bürgi, U., Dieppe, P. A., & Jüni, P. (2007). Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Annals of Internal Medicine*, 146(8), 580-590.

Remirez, D., et al. (2002). Inhibitory effects of Spirulina in zymosan-induced arthritis in mice. *Mediators of Inflammation*, 11(2), 75-79.

Rizos, E. C., Ntzani, E. E., Bika, E., Kostapanos, M. S., & Elisaf, M. S. (2012). Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 308(10), 1024-1033.

Robertson, G. L. (2013). *Food packaging: principles and practice*. CRC Press.

Rodriguez-Jasso, R. M., Mussatto, S. I., Pastrana, L., Aguilar, C. N., & Teixeira, J. A. (2011). Extraction of polysaccharides from grape marc: process optimization and study of their antioxidant activity. *Enzyme research*, 2011.

Rogers, A., Harpending, P. R., & Cotton, C. F. (2020). Management strategies to minimize the fisheries bycatch of sharks. *Marine Policy*, 118, 103439.

Romay, C., et al. (2003). C-phycoerythrin: a biliprotein with antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective effects. *Current Protein & Peptide Science*, 4(3), 207-216.

Rovati, L. C., Girolami, F., & Persiani, S. (2016). Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 8(3), 83-92.

Rüegg, N., Lindenberg, M., Krayenbühl, P. A., & Alsenz, J. (2017). Oyster glycogen, a readily available source of long-chain glucans, as stabilizer for protein drugs: part 1. Investigation of physicochemical properties. *Journal of pharmaceutical sciences*, 106(2), 642-653.

Rüegg, N., Lindenberg, M., Krayenbühl, P. A., & Alsenz, J. (2017). Sea cucumber extract, a readily available source of long-chain polysaccharides, as stabilizer for protein drugs: Part 1. Investigation of physicochemical properties. *Journal of pharmaceutical sciences*, 106(2), 642-653.

Ryckebosch, E., Bruneel, C., Muylaert, K., & Foubert, I. (2012). Microalgae as an alternative source of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids. *Lipid Technology*, 24(6), 128-130.

Sagar, S. M., Yance, D., & Wong, R. K. (2005). Natural health products that inhibit angiogenesis: a potential source for investigational new agents to treat cancer—Part 1. *Current Oncology*, 13(1), 14.

Saker, M. L., Griffiths, D. J., & Vasconcelos, V. M. (2005). The effects of temperature, light and salinity on the growth of toxic and non-toxic strains of *Microcystis aeruginosa*. *Environmental Microbiology*, 7(4), 481-493.

Samuel, M. S., Jose, S., Selvarajan, E., Mathimani, T., & Pugazhendhi, A. (2018). Biosynthesized silver nanoparticles using *Bacillus amyloliquefaciens*; Application for cytotoxicity effect on A549 cell line and photocatalytic degradation of p-nitrophenol. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 185, 117-125.

Sánchez-Machado, D. I., López-Cervantes, J., López-Hernández, J., & Paseiro-Losada, P. (2004). Fatty acids, total lipid, protein and ash contents of processed edible seaweeds. *Food Chemistry*, 85(3), 439-444.

- Sanguansri, L., & Augustin, M. A. (2012). Nanostructured lipid carriers for delivery of nutrients and pharmaceuticals. *Current Opinion in Food Science*, 1, 51-57.
- Santini, A., & Novellino, E. (2018). To Nutraceuticals and Back: Rethinking a Concept. *Foods*, 7(10), 165.
- Schauss, A. G., Stenehjem, J., Park, J., Endres, J. R., & Clewell, A. (2012). Effect of the novel low molecular weight hydrolyzed chicken sternal cartilage extract, BioCell Collagen, on improving osteoarthritis-related symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(16), 4096-4101.
- Schipper, N.G., et al. (2006). Chitosans as absorption enhancers for poorly absorbable drugs 2: mechanism of absorption enhancement. *Pharmaceutical Research*, 14(7), 923-929.
- Sekhon, B. S., & Jairath, S. (2011). Preformulation studies and optimization of drug-excipient compatibility—a review. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 3(2), 5-12.
- Shahidi, F., Arachchi, J. K. V., & Jeon, Y. J. (1999). Food applications of chitin and chitosans. *Trends in Food Science & Technology*, 10(2), 37-51.
- Shaikh, S. R., & Downar, E. (2006). Bioactive Lipids in Health and Disease: Signal Transduction and Molecular Mechanisms. In *Oily Press Lipid Library Series* (pp. 1–19). Oily Press.
- Sibi, G. (2016). Probiotic Potential of *Chlorella Pyrenoidosa* and *Lactobacillus* spp. in Enhancing the Immunity of *Cyprinus Carpio* and Control of *Aeromonas hydrophila*. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 8(3), 98-104.
- Sikorski, Z. E., Kolakowska, A., & Burt, J. R. (2011). Postharvest Biochemistry of Raw Fish. In *Seafood: From Catch to Consumer* (pp. 183-227). Elsevier.
- Silchenko, A. S., Avilov, S. A., Kalinovsky, A. I., Kalinin, V. I., Smirnov, A. V., Dmitrenok, P. S., ... & Stonik, V. A. (2013). Constituents of the sea cucumber *Cucumaria okhotensis*. Structures of okhotosides B1–B3 and cytotoxic activities of some glycosides from this species. *Journal of Natural Products*, 76(5), 793-799.

Silchenko, A. S., Kalinovsky, A. I., Avilov, S. A., Andryjashchenko, P. V., Dmitrenok, P. S., Martyyas, E. A., ... & Stonik, V. A. (2018). Constituents of the sea cucumber *Cucumaria okhotensis*. Structures of okhotosides B1–B3 and cytotoxic activities of some glycosides from this species. *Journal of natural products*, 71(3), 351-356.

Skopinska-Różewska, E., Sommer, E., & Rogala, E. (2008). The influence of shark liver oil on the immune response in mice. *Pol J Vet Sci*, 11(1), 105-111.

Souto, E. B., et al. (2020). Advanced nanomedicines for the treatment and diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*. *International Journal of Pharmaceutics*, 586, 119599.

Srinivasan, K. (2007). Black pepper and its pungent principle-piperine: a review of diverse physiological effects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 47(8), 735-748.

Stansby, M. E. (1990). Chemical characteristics of fish caught in the Northeast Pacific Ocean. *Food Reviews International*, 6(4), 573-589.

Stansby, M. E. (1990). Nutritional Properties of Fish Oil for Human Consumption. In *Omega-3 News* (Vol. 5, Issue 3).

Storelli, M. M., Stuffer, R. G., & Marcotrigiano, G. O. (2003). Total and methylmercury residues in cartilage fish (sharks and rays) from the Mediterranean Sea. *Environmental Pollution*, 121(3), 321-329.

Storelli, M. M., Stuffer, R. G., & Marcotrigiano, G. O. (2004). Polychlorinated biphenyl, heavy metal and methylmercury residues in hammerhead sharks: contaminant status and assessment. *Marine Pollution Bulletin*, 49(7-8), 669-676.

Swanson, D., Block, R., & Mousa, S. A. (2012). Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Advances in Nutrition*, 3(1), 1-7.

Swanson, D., Block, R., & Mousa, S. A. (2012). Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life. *Advances in Nutrition*, 3(1), 1–7.

Szabo A, Billett E, Turner J (2002). Phenylethylamine, a possible link to the antidepressant effects of exercise? *British Journal of Sports Medicine*, 36(5), 342-343.

Teas, J., Baldeón, M. E., Chiriboga, D. E., Davis, J. R., Sarriés, A. J., & Braverman, L. E. (2007). Could dietary seaweed reverse the metabolic syndrome?. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 16(2), 298.

- Thanou, M., Verhoef, J. C., & Junginger, H. E. (2001). Oral drug absorption enhancement by chitosan and its derivatives. *Advanced drug delivery reviews*, 52(2), 117-126.
- Tou, J. C., Jaczynski, J., & Chen, Y. C. (2007). Krill for human consumption: nutritional value and potential health benefits. *Nutrition reviews*, 65(2), 63-77.
- Towheed, T. E., Maxwell, L., Anastassiades, T. P., Shea, B., Houpt, J., Robinson, V., ... & Wells, G. (2001). Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Turan, D., Sørensen, N. K., & Sørensen, H. (2007). Process parameters affecting the encapsulation of fish oil in caseinate-beet pectin complex coacervates. *Food Research International*, 40(6), 803-809.
- Ulven, S. M., Kirkhus, B., Lamglait, A., Basu, S., Elind, E., Haider, T., ... & Holven, K. B. (2011). Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids*, 46(1), 37-46.
- Ursu, A. V., Marcati, A., Sayd, T., Sante-Lhoutellier, V., Djelveh, G., & Michaud, P. (2015). Extraction, fractionation and functional properties of proteins from the microalgae *Chlorella vulgaris*. *Bioresource technology*, 198, 293-298.
- Vadiraja, B.B., et al. (1998). Hepatoprotective effect of C-phycoerythrin: protection for carbon tetrachloride and R-(+)-pulegone-mediated hepatotoxicity in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 249(2), 428-431.
- Wu, Q., et al. (2016). Neuroprotective effects of phycoerythrin on 6-OHDA-induced apoptosis in PC12 cells. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 36(4), 589-598.
- Volpi, N. (2009). Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 50(5), 743-749.
- Volpon, L., Betoni Junior, W., Caparroz-Assef, S. M., Cuman, R. K., & Bersani-Amado, C. A. (2017). Anti-inflammatory and anti-arthritic activities of squalene and shark cartilage extract. *Acta Polonicae Pharmaceutica*, 64(6), 587-593.
- Wang, A., Leong, S., Liang, K., Huang, Y., Wu, S., & Liu, J. (2015). Chondroitin sulfate disaccharides modified the structure and function of the murine gut microbiome under healthy and stressed conditions. *Scientific reports*, 7(1), 1-13.

Wang, H. M., Pan, J. L., Chen, C. Y., Chiu, C. C., Yang, M. H., Chang, H. W., & Chang, J. S. (2018). Identification of anti-lung cancer extract from *Chlorella vulgaris* C-C by antioxidant property using supercritical carbon dioxide extraction. *Process Biochemistry*, 64, 212-220.

Wang, J., Zhang, L., Zhang, Q., Wang, X., Yao, J., Zhao, Z., & Zhang, Q. (2018). A novel glycosaminoglycan-like polysaccharide from abalone (*Haliotis discus hannai* Ino) and its trisaccharide from degradation: structures and activities on growth and oxidative stress of human embryonic kidney 293T cells. *Food chemistry*, 254, 285-293.

Watanabe, F., Katsura, H., Takenaka, S., Fujita, T., Abe, K., Tamura, Y., ... & Nakatsuka, T. (1999). Pseudovitamin B12 is the predominant cobamide of an algal health food, spirulina tablets. *Journal of agricultural and food chemistry*, 47(11), 4736-4741.

Waterman, K. C., & Adami, R. C. (2015). Accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutics*, 293(1-2), 101-125.

Wijesekara, I., Pangestuti, R., & Kim, S. K. (2010). Biological activities and potential health benefits of sulfated polysaccharides derived from marine algae. *Carbohydrate Polymers*, 84(1), 14-21.

Yang, Z., Zhou, F., Ji, B., Li, B., Luo, Y., & Yang, L. (2016). A new trend in the functional food market—Microalgal oil. *Food & function*, 7(9), 3942-3957.

Zayed, A., & Ulber, R. (2019). Seaweed extracts in the agriculture industry. In *Seaweed in Health and Disease Prevention* (pp. 247-270). Academic Press.

Zdzieblik, D., Oesser, S., Baumstark, M. W., Gollhofer, A., & König, D. (2017). Collagen peptide supplementation in combination with resistance training improves body composition and increases muscle strength in elderly sarcopenic men: a randomised controlled trial. *The British journal of nutrition*, 114(8), 1237-1245.

Zhang, F., Zhang, Z., Thakur, K., Hu, F., & Zhang, J. G. (2018). Marine collagen peptides from the skin of Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*): Characterization and wound healing evaluation. *Marine drugs*, 16(4), 116.

Borumand, M., & Sibilla, S. (2015). Daily consumption of the collagen supplement Pure Gold Collagen® reduces visible signs of aging. *Clinical interventions in aging*, 10, 1747.

Zhang, M., Sun, Y., Chen, L., Cai, C., Qiao, F., Du, F., & Li, Z. (2013). Glycoprotein is a potential biomarker in human gastric cancer tissues. *Biochemical and biophysical research communications*, 435(4), 526-532.

Zhang, Y., Liu, W., Li, G., Mao, J., & Gao, Y. (2006). Preparation of fish skin gelatin and study of its rheological behavior. *Food Hydrocolloids*, 20(4), 557-564.

Zhao, Q., Xue, Y., Wang, J., Li, H., Long, T., Li, Y., ... & Dong, P. (2018). Comparative study on the immunomodulatory function of extracellular vesicles from different species of sea cucumbers. *Marine drugs*, 16(8), 267.

Zhao, Y., Xue, C. H., & Li, B. F. (2015). In vitro antioxidant and antiproliferative activities of bioactive peptides derived from oyster (*Crassostrea gigas*) proteins by fermentation. *Process Biochemistry*, 50(6), 932-938.

Zhao, Y., Zhang, M., Shi, S., Wang, L., & Yang, Y. (2016). Bioactive peptides isolated from sea cucumber (*Stichopus japonicus*): A review on their isolation, identification and potential health benefits. *RSC Advances*, 6(45), 39489-39501.