



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO TERRITORIO E SISTEMI AGRO-FORESTALI

Corso di laurea triennale in Scienze e Tecnologie Alimentari

L'autorizzazione all'applicazione delle indicazioni sulla salute associate ad alcuni lattici fermentati: analisi dei pareri del Panel NDA dell'EFSA

Relatore
Prof. Samuele Trestini

Laureanda
Giada Quagliato
Matricola n. 595644

ANNO ACCADEMICO 2011 - 2012

Indice

1	Sommario e Abstract	7
1.1	Sommario	7
1.2	Abstract	8
2	Introduzione	9
3	Regolamento (CE) 1924/2006	11
3.1	Obbiettivi e campo di applicazione del Regolamento 1924/2006	11
3.1.1	Obbiettivi	11
3.1.2	Campo di applicazione	12
3.2	Principi e condizioni generali del Regolamento 1924/2006	13
3.2.1	Classificazioni delle indicazioni salutistiche	13
3.2.2	Condizioni per l'impiego delle diverse tipologie di indicazioni .	16
3.2.3	Informazioni nutrizionali	18
3.2.4	Procedure di domanda e autorizzazione per le diverse tipologie di indicazioni	20
3.2.5	Soggetti competenti (Istituzionali e non istituzionali) per la proposta e l'autorizzazione delle indicazioni salutistiche	21
3.3	Indicazioni nutrizionali (art. 8 del Regolamento 1924/2006)	23
3.3.1	Condizioni di applicazione specifiche per le indicazioni nutrizionali	23
3.3.2	Modifiche all'elenco delle indicazioni nutrizionali	29
3.3.3	Procedura di autorizzazione delle indicazioni nutrizionali	31
3.4	Indicazioni sulla salute: aspetti generali	31

3.5	Indicazioni sulla salute ai sensi degli artt. 13(1) 13(5) del Regolamento 1924/2006)	32
3.5.1	Procedura di domanda e autorizzazione per le indicazioni funzionali ai sensi dell'art. 13(1) del Regolamento 1924/2006	34
3.5.2	Procedura di domanda e autorizzazione per le indicazioni funzionali ai sensi dell'art. 13(5) del Regolamento 1924/2006	40
3.6	Indicazioni sulla salute ai sensi dell'art. 14 del Regolamento 1924/2006	43
3.7	Ritiro della domanda di autorizzazione	48
3.8	Registro comunitario delle indicazioni salutistiche	48
3.9	Preparazione, presentazione e valutazione delle domande di autorizzazione	50
3.9.1	Guida scientifica e tecnica dell'EFSA	50
3.9.2	Struttura della domanda di autorizzazione delle indicazioni sulla salute di cui agli artt. 13 e 14 del Reg. 1924/2006	52
3.9.3	Criteri scientifici e tecnici alla base delle valutazioni dell'EFSA	54
3.9.4	Procedura per l'adozione e modalità di presentazione dei pareri dell'EFSA	56
3.10	Misure transitorie	59
3.11	Difficoltà incontrate nell'attuazione del Regolamento 1924/2006	60
3.12	Prospettive Future	61
4	Analisi dei pareri del Panel NDA dell'EFSA relativi alle indicazioni sulla salute associate ad alcuni latte-fermentati	63
4.1	I latte-fermentati funzionali	63
4.1.1	Cos'è un alimento funzionale	63
4.1.2	Cos'è un latte fermentato	64
4.1.3	Batteri lattici e fermentazione lattica	65
4.2	Danacol [®] e Colesterolo nel sangue	68
4.2.1	Cos'è Danacol [®]	68
4.2.2	Fitosteroli e il loro effetto ipocolesterolemizzante	69

4.2.3	Parere sulla fondatezza scientifica di un'indicazione sulla salute relativa ad un latte fermentato a basso contenuto di grasso (Danacol [®]) arricchito con steroli/stanoli vegetali e l'abbassamento/ riduzione del colesterolo nel sangue e riduzione del rischio di malattie coronariche ai sensi dell'articolo 14 del Regolamento (CE) n. 1924/2006	72
4.3	Evolus [®] e riduzione della rigidità arteriosa	84
4.3.1	Cos'è Evolus [®]	84
4.3.2	Peptidi bioattivi e il loro effetto sulla pressione sanguigna	84
4.3.3	Parere sulla fondatezza scientifica di un'indicazione sulla salute relativa ai prodotti Evolus [®] a base di latte fermentato con <i>Lactobacillus helveticus</i> , a basso contenuto di grassi e la riduzione della rigidità arteriosa ai sensi dell'articolo 14 del Regolamento (CE) n. 1924/2006	86
4.4	Actimel [®] e riduzione della presenza di tossine di <i>Clostridium difficile</i> nell'intestino	95
4.4.1	Cos'è Actimel [®]	95
4.4.2	Probiotici	96
4.4.3	Parere sulla fondatezza scientifica di un'indicazione sulla salute riguardante gli effetti di Actimel [®] , un prodotto a base di latte fermentato contenente <i>Lactobacillus casei</i> DN- 114 001 più le colture dello yogurt, sulla riduzione della presenza delle tossine di <i>Clostridium difficile</i> nell'intestino dei pazienti trattati con antibiotici riducendo il rischio di diarrea acuta ai sensi dell'articolo 14 del Regolamento (CE) n. 1924/2006	101
5	Conclusioni	115
	Bibliografia	119

Capitolo 1

Sommario e Abstract

1.1 Sommario

Questo elaborato sarà articolato in due sezioni principali: una prima parte consisterà in un'analisi approfondita del Regolamento (CE) n. 1924/2006 relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari, con particolare riferimento alle procedure di domanda e autorizzazione per l'applicazione delle indicazioni nutrizionali ai sensi dell'articolo 8 e delle indicazioni sulla salute ai sensi degli artt. 13 (1), 13 (5) e 14. Nella seconda parte dell'elaborato verranno analizzate tre opinioni scientifiche del Panel sui prodotti dietetici, l'alimentazione e le allergie (NDA) dell'EFSA relativamente alle indicazioni sulla salute associate a tre diversi latte-fermentati: Danacol[®], Evolus[®] e Actimel[®]. Nell'elaborare i propri pareri, il Panel NDA verificherà che: l'alimento/costituente al quale si intende applicare l'indicazione sia stato ben caratterizzato, l'effetto indicato sia benefico per la salute umana e l'indicazione sulla salute sia basata su prove scientifiche in grado di dimostrare la presenza di una relazione di causa/effetto tra il consumo dell'alimento/costituente e l'effetto indicato nell'uomo. Questi tre aspetti verranno verificati dal Panel NDA dell'EFSA per ognuno dei tre latte fermentati summenzionati e consentiranno al Panel di esprimere un giudizio in merito alla fondatezza scientifica delle indicazioni sulla salute associate ai tre latti fermentati. Lo scopo dell'elaborato sarà, quindi, quello di esaminare il parere del Panel NDA dell'EFSA per ognuna delle indicazioni sulla salute associate ai tre latte fermentati, ma soprattutto capire

quali sono state le motivazioni alla base del giudizio positivo o negativo.

1.2 Abstract

This work will be organized into two main sections: the first one consists of an analysis of the Regulation (EC) No 1924/2006 which deals with nutritional and healthy advices concerning food, according to the laws, procedures and authorization for the application of nutrition claims in conformity with the Article 8 and for the application of health claims in conformity with the Articles 13(1), 13 (5) and 14. In the second section of the work, I will analyze three Scientific Opinions of the EFSA Panel about some Dietetic Products, Nutrition and Food Allergies (NDA) relatively to the health claims associated with three different fermented milks: Danacol[®] , Evolus[®] e Actimel[®] . In developing its opinions the NDA Panel will verify what follows: the food/constituent for which it intends to apply the indication must be well characterized, the claimed effect must be positive for the health and the health claims must be based on scientific evidence which can prove the existence of a cause and effect relationship between the consumption of the food/ constituent and the effects produced in human beings. These three aspects will be reviewed by the EFSA NDA Panel for each of the three fermented milks previously mentioned. This will permit the Panel to verify and state the Scientific validity of health claims associated with the three fermented milks. This is the main purpose of this work which will offer the opportunity to understand the motivation of a positive or negative judgment through the examination of the EFSA NDA Panel opinion for each of the health claims associated with the three fermented milks.

Capitolo 2

Introduzione

Il Regolamento 1924/2006, elaborato come proposta nel 2003, è stato approvato come Regolamento (CE) 1924/2006 dal Parlamento e dal Consiglio il 20 dicembre 2006, e adottato nella versione rettificata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea il 18 gennaio 2007¹. Esso è entrato in vigore il 19 gennaio 2007, applicato a partire dal 1° luglio 2007 e modificato in seguito con i Regolamenti (CE) 107/2008² e 109/2008³, nonché successivamente integrato dal Regolamento 353/2008⁴ e modificato dal Regolamento 1169/2009⁵.

Il Reg. 1924/2006 si applica fatte salve le disposizioni comunitarie seguenti:

- Direttiva 89/398/CEE⁶ e altre direttive in materia di prodotti alimentari destinati ad un'alimentazione particolare;
- Direttiva 80/777/CEE⁷ del Consiglio, del 15 luglio 1980, in materia di riavvicinamento della legislazione degli Stati membri sull'utilizzazione e la commercializzazione delle acque minerali naturali ;

¹Fonte: GU L 404 del 30.12.2006, pag. 9

²Fonte: GU L 39 del 13.2.2008, pag. 8.

³Fonte: GU L 39 del 13.2.2008, pag. 14.

⁴Fonte: GU L 109 del 19.4.2008, pag. 11.

⁵Fonte: GU L 314 del 1.12.2009, pag. 34.

⁶Fonte: GU L 186 del 30.6.1989, pag. 27.

⁷Fonte: GU L 229 del 30.8.1980, pag. 1.

-
- Direttiva 98/83/CE⁸ del Consiglio, del 3 novembre 1998, concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano;
 - Direttiva 2002/46/CE⁹ relativa agli integratori alimentari.

Il Regolamento 1924/2006 è finalizzato a modificare alcuni principi della direttiva 2000/13/CE¹⁰ relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri concernenti l'etichettatura, la presentazione e la pubblicità dei prodotti alimentari, e a stabilire disposizioni specifiche riguardanti l'utilizzazione delle indicazioni nutrizionali e sulla salute relative ai prodotti alimentari forniti al consumatore.

Il Reg. 1924/2006, dunque, si colloca sulla linea normativa perseguita dall'Unione Europea in materia di trasparenza e veridicità delle comunicazioni commerciali. Infatti, il fine principale del presente Regolamento è di far sì che ciascun consumatore disponga di informazioni altamente affidabili e possa, quindi, compiere responsabilmente le proprie scelte alimentari e che la concorrenza tra le aziende del settore si espliciti sulla base di regole comuni idonee a promuovere l'innovazione dei prodotti alimentari nell'interesse dei consumatori.

In questo elaborato verrà approfondito un importante aspetto del Regolamento 1924/2006, quello relativo alla procedura comunitaria di autorizzazione delle indicazioni sulla salute ai sensi degli articoli 13 (1), 13 (5) e 14. A tal fine verranno, poi, forniti tre esempi delle opinioni scientifiche del Panel NDA dell'EFSA relativamente alle indicazioni sulla salute associate a tre diversi lattici fermentati.

⁸Fonte: GU L 330 del 5.12.1998, pag.32.

⁹Fonte: GU L 183 del 12.7.2002, pag. 51.

¹⁰Fonte: GU L 109 del 6.5.2000, pag. 29

Capitolo 3

Regolamento (CE) 1924/2006

Lo scopo di questo capitolo è fornire un'analisi approfondita del Regolamento (CE) n. 1924/2006 relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari, al fine di permettere una migliore comprensione della seconda parte dell'elaborato. La maggior parte delle informazioni contenute in questo capitolo sono state tratte da [1], a cui si rimanda il lettore che volesse approfondire tali argomenti.

3.1 Obiettivi e campo di applicazione del Regolamento 1924/2006

3.1.1 Obiettivi

Vi è un'ampia gamma di sostanze nutritive e di altro tipo, caratterizzate da effetti nutrizionali e fisiologici, che potrebbero essere presenti in un prodotto alimentare ed essere oggetto di un'indicazione. Il principale obiettivo che si pone il presente regolamento è quello di stabilire dei principi generali applicabili a tutte le indicazioni nutrizionali e sulla salute figuranti nell'etichettatura, nella presentazione o nella pubblicità dei prodotti alimentari (compresi quelli importati) al fine di garantire un elevato livello di tutela dei consumatori, i quali potrebbero essere fuorviati da indicazioni non veritiere o comunque prive di fondamento scientifico. D'altra parte il Regolamento 1924/2006 armonizza tutte le disposizioni legislative

degli Stati membri concernenti le indicazioni nutrizionali e sulla salute al fine di evitare il rischio di creare ostacoli al commercio intracomunitario e quindi garantire l'efficace funzionamento del mercato interno.

3.1.2 Campo di applicazione

Il Reg. 1924/2006 si applica alle indicazioni nutrizionali e sulla salute figuranti in comunicazioni commerciali (vale a dire: tutte le forme di comunicazione finalizzate a promuovere, direttamente o indirettamente, un prodotto, un servizio o l'immagine di un'azienda), quali: etichettatura, presentazione e pubblicità dei prodotti alimentari forniti al consumatore finale, e anche ai prodotti alimentari destinati a ristoranti, scuole, ospedali, mense e servizi analoghi di ristorazione collettiva. L'etichettatura, la presentazione e la pubblicità dei prodotti alimentari sono disciplinate dal Decreto Legislativo 109/92¹ e dalla Direttiva 2000/13/CE. Ai sensi del D.Lgs e della direttiva summenzionati s'intende per:

- *Etichettatura*: l'insieme delle menzioni, delle indicazioni, dei marchi di fabbrica o di commercio, delle immagini o dei simboli che si riferiscono ad un prodotto alimentare e che figurano direttamente sull'imballaggio, documento, cartello, etichetta, anello o fascetta che accompagni tale prodotto alimentare o che ad esso si riferisca;
- *Presentazione*: la forma o l'aspetto conferito ai prodotti alimentari o alla loro confezione, il materiale utilizzato per l'imballaggio, il modo in cui sono disposti sui banchi di vendita e l'ambiente nel quale sono esposti;
- *Pubblicità*: qualsiasi forma di messaggio che sia diffuso nell'esercizio di un'attività commerciale, industriale, artigianale o professionale, allo scopo di promuovere la fornitura di beni o servizi, compresi i beni immobili, i diritti e gli obblighi (ai sensi della direttiva 2006/114/CE² concernente la pubblicità ingannevole e comparativa).

¹Fonte: DECRETO LEGISLATIVO 27 GENNAIO 1992, N. 109. Attuazione delle direttive 89/395/CEE e 89/396 CEE concernenti l'etichettatura, la presentazione e la pubblicità dei prodotti alimentari (Suppl. Ord. n.31 alla G.U. 17.02.1992 n. 39)

²Fonte:GU L 376 del 27.12.2006, pag. 21. Direttiva 2006/114/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 concernente la pubblicità ingannevole e comparativa

Le “indicazioni” trattate dal presente Regolamento sono messaggi e raffigurazioni “volontari” e, quindi, non obbligatori nell’ambito di normative comunitarie o nazionali. Conseguentemente, è importante distinguere queste indicazioni da quelle concernenti l’etichettatura, che sono, invece, obbligatorie.

Secondo il presente Regolamento, le indicazioni nutrizionali sono vietate se non conformi all’Allegato dello stesso e quelle sulla salute proibite qualora non siano state chiaramente autorizzate dalla Commissione Europea.

Il Regolamento si applica anche a marchi, denominazioni commerciali o di fantasia che possano venire qualificati come indicazioni nutrizionali o sulla salute. I prodotti recanti denominazioni commerciali o marchi di fabbrica esistenti anteriormente al 1° gennaio 2005 e non conformi al regolamento possono continuare ad essere commercializzati fino al 19 gennaio 2022. Trascorso tale periodo, si applicano le disposizioni del presente Regolamento.

3.2 Principi e condizioni generali del Regolamento 1924/2006

3.2.1 Classificazioni delle indicazioni salutistiche

Secondo il Reg. 1924/2006, si definisce “salutistica” qualsiasi indicazione che affermi o suggerisca l’esistenza di una relazione tra una categoria di alimenti, un alimento o un suo costituente e la nutrizione o la salute umana.

Il Reg. 1924/2006 offre l’opportunità alle aziende del settore alimentare di fare uso in etichetta, nella pubblicità e nella presentazione del prodotto alimentare di diverse tipologie di indicazioni, purché espressamente autorizzate in conformità a quanto previsto dal Regolamento stesso.

Le indicazioni salutistiche si applicano a una categoria di alimenti, a un alimento o a un suo costituente (per esempio, un nutriente o un’altra sostanza o una combinazione di nutrienti/altre sostanze), in genere indicati dal termine “alimento/costituente”. È molto importante che l’alimento o il costituente per il quale si

intende fare uso di un'indicazione salutistica sia definito e caratterizzato in modo adeguato.

Le indicazioni salutistiche sono:

- Quelle nutrizionali previste nell'articolo 8;
- Quelle sulla salute previste negli articolo 13 e 14;

Definizione di indicazione e nutriente

L'art. 2 del Reg. 1924/2006 fornisce, in primo luogo, le definizioni per i concetti di *indicazione e sostanza nutritiva o di altro tipo* come segue:

- *Indicazione*: questo termine include qualunque messaggio o rappresentazione non obbligatoria in base alla legislazione comunitaria o nazionale, comprese le rappresentazioni figurative, grafiche o simboliche in qualsiasi forma che affermi, suggerisca o sottintenda che un alimento abbia particolari caratteristiche;
- *Sostanza nutritiva*: questo termine include proteine, carboidrati, grassi, fibre, sodio, vitamine e sali minerali elencati nell'allegato della direttiva 90/496/CEE³ e le sostanze che appartengono o sono componenti di una di tali categorie (es. colesterolo, omega 3, in quanto componenti dei grassi);
- *Sostanza di altro tipo*: questo termine indica una sostanza diversa da quelle nutritive con un effetto nutrizionale o fisiologico (es. probiotici, antiossidanti ecc);

Di seguito il citato art. 2 fornisce le definizioni delle diverse "indicazioni" previste.

³Fonte: GU L 276 del 6.10.1990, pag. 40. Direttiva del Consiglio del 24 settembre 1990 relativa all'etichettatura nutrizionale dei prodotti alimentari

Indicazioni nutrizionali

Si definisce *indicazione nutrizionale* (art. 8) qualunque indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda che un alimento abbia particolari proprietà nutrizionali benefiche, dovute:

- all'energia (valore calorico) che:
 - apporta,
 - apporta a tasso ridotto o accresciuto, o
 - non apporta;
- alle sostanze nutritive o di altro tipo che:
 - contiene,
 - contiene in proporzioni ridotte o accresciute, o
 - non contiene.

Indicazioni sulla salute

Si definisce *indicazione sulla salute* (artt. 13 e 14) qualunque indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda l'esistenza di un rapporto tra una categoria di alimenti, un alimento o uno dei suoi componenti e la salute umana. Vi sono tre tipologie di indicazioni sulla salute:

- Indicazioni relative alla riduzione del rischio di malattie (art. 14(1)(a)): qualunque indicazione sulla salute che affermi, suggerisca o sottintenda che il consumo di una categoria di alimenti, di un alimento o di uno dei suoi componenti riduce significativamente un fattore di rischio di sviluppo di una malattia umana. Un fattore di rischio è un fattore associato con il rischio di una patologia, che può servire per prevedere lo sviluppo della patologia in questione. Esempi di fattori di rischio generalmente accettati sono un elevato livello di colesterolo ematico e un'elevata pressione sanguigna.
- Indicazioni relative allo sviluppo e alla salute dei bambini (art. 14(1)(b)): qualunque indicazione sulla salute che affermi, suggerisca o sottintenda che

il consumo di una categoria di alimenti, di un alimento o di uno dei suoi componenti promuove lo sviluppo e la salute dei bambini.

- Indicazioni sulla salute diverse da quelle che si riferiscono alla riduzione del rischio di malattie e allo sviluppo e alla salute dei bambini (art. 13(1) e art. 13(5)): qualunque indicazione sulla salute che faccia riferimento ai seguenti elementi:
 - il ruolo di una sostanza nutritiva o di altro tipo per la crescita, lo sviluppo e le funzioni dell'organismo;
 - funzioni psicologiche e comportamentali;
 - fatta salva la direttiva 96/8/CE⁴, il dimagrimento o il controllo del peso oppure la riduzione dello stimolo della fame o un maggiore senso di sazietà o la riduzione dell'energia apportata dal regime alimentare.

Le indicazioni sulla salute di cui agli artt. 13(1) e 13(5) sono anche definite “funzionali”. Le indicazioni funzionali di cui all'art. 13(1) sono basate su dati già esistenti e resi disponibili alla Commissione Europea dalle aziende del settore alimentare interessate tramite le Autorità nazionali competenti, mentre quelle di cui all'art. 13(5) sono basate su evidenze scientifiche recenti, per le quali può sussistere una richiesta per la protezione della proprietà dei dati per 5 anni.

3.2.2 Condizioni per l'impiego delle diverse tipologie di indicazioni

L'impiego delle indicazioni salutistiche, cioè nutrizionali e sulla salute, summenzionate è consentito, tramite apposita autorizzazione, nell'etichettatura, nella presentazione e nella pubblicità dei prodotti alimentari immessi sul mercato comunitario solo se esse sono conformi alle disposizioni del Reg. 1924/2006.

Fatte salve le direttive 2000/13/CE e 84/450/CEE (15), un'indicazione non può:

- essere falsa, ambigua o fuorviante;

⁴GU L 55 del 6.3.1996, pag. 22. Direttiva della Commissione del 26 febbraio 1996 sugli alimenti destinati a diete ipocaloriche volte alla riduzione del peso

- dare adito a dubbi sulla sicurezza e/o sull'adeguatezza nutrizionale di altri alimenti;
- incoraggiare o tollerare l'eccessivo consumo di un particolare alimento;
- affermare, suggerire o sottintendere che una dieta equilibrata e varia non possa in generale fornire quantità adeguate di tutte le sostanze nutritive;
- fare riferimento a cambiamenti delle funzioni corporee che potrebbero suscitare o sfruttare timori nel consumatore, sia mediante il testo scritto che mediante rappresentazioni figurative, grafiche o simboliche.

Ai sensi dell'art. 5 del Reg. 1924/2006, l'impiego delle indicazioni nutrizionali e sulla salute è permesso soltanto se esse si riferiscono ad alimenti pronti al consumo secondo le informazioni del fabbricante e ci si può aspettare che il consumatore medio comprenda gli effetti benefici secondo la formulazione dell'indicazione.

Inoltre, l'impiego delle indicazioni nutrizionali e sulla salute è permesso soltanto se sono rispettate le seguenti condizioni:

- dimostrazione della presenza, dell'assenza o del contenuto ridotto in un alimento o categoria di alimenti di una sostanza nutritiva o di altro tipo rispetto alla quale è fornita l'indicazione salutistica ;
- la sostanza nutritiva o di altro tipo oggetto dell'indicazione nutrizionale o sulla salute deve:
 - essere contenuta nel prodotto finale in quantità significativa ai sensi della legislazione comunitaria o, in mancanza di tali regole, in quantità tale da produrre l'effetto nutrizionale o fisiologico indicato;
 - non essere presente o essere presente in quantità ridotta, in modo da produrre l'effetto nutrizionale o fisiologico indicato;
- dimostrazione del fatto che la sostanza nutritiva o di altro tipo, per la quale è fornita l'indicazione, si trova in una forma utilizzabile dal nostro organismo;

- dimostrazione del fatto che la quantità del prodotto tale da poter essere ragionevolmente consumata fornisce una quantità significativa della sostanza nutritiva o di altro tipo cui si riferisce l'indicazione, ai sensi della legislazione comunitaria o, in mancanza di tali regole, una quantità tale da produrre l'effetto nutrizionale o fisiologico indicato;

Ai sensi degli artt. 5 e 6 del Reg. 1924/2006, le indicazioni nutrizionali e sulla salute, nonché la sussistenza di tutte le condizioni summenzionate devono essere basate su prove scientifiche generalmente accettate. L'operatore del settore alimentare che formula un'indicazione nutrizionale o sulla salute è tenuto a giustificare l'impiego di tale indicazione. Le Autorità nazionali competenti hanno facoltà di chiedere a un operatore del settore alimentare o a chi immette il prodotto sul mercato di presentare tutti gli elementi e i dati pertinenti comprovanti la conformità al Reg. 1924/2006.

3.2.3 Informazioni nutrizionali

L'utilizzo di indicazioni nutrizionali o sulla salute comporta l'obbligo dell'etichettatura nutrizionale, ai sensi della direttiva 90/496/CEE relativa all'etichettatura dei prodotti alimentari. Secondo la summenzionata direttiva, si applicano i seguenti criteri:

- se un alimento riporta un'indicazione nutrizionale riguardante valore energetico, proteine, carboidrati o grassi (ad es. "a ridotto contenuto calorico") si utilizza un'etichettatura nutrizionale a 4 elementi:

Valore energeticokcal
kJ
Proteineg
Carboidratig
Grassig

- se, invece, un alimento riporta un'indicazione nutrizionale che fa riferimento a zuccheri, grassi saturi, fibre o sodio (ad es. "ricco di fibre") si utilizza un'etichettatura nutrizionale a 8 elementi:

Valore energeticokcal
kJ
Proteineg
Carboidratig
di cui	
zuccherig
Grassig
di cui	
saturig
Fibre alimentarig
Sodiog

- per quanto riguarda le indicazioni sulla salute si utilizza un'etichettatura nutrizionale a otto elementi più l'indicazione della sostanza oggetto dell'indicazione qualora non fosse già presente negli otto elementi. Ad esempio: “ ricco di calcio, il calcio contribuisce a rafforzare le ossa”.

Valore energeticokcal
kJ
Proteineg
Carboidratig
di cui	
zuccherig
Grassig
di cui	
saturig
Fibre alimentarig
Sodiog
Calciomg

- Se invece la sostanza oggetto dell'indicazione sulla salute non è contemplata dalla direttiva 90/496/CEE l'informazione quantitativa deve essere fornita in prossimità della tabella nutrizionale. Ad esempio: “ contiene licopeneche ha una funzione antiossidante”

Valore energeticokcal
kJ
Proteine	...g
Carboidrati	...g
di cui	
zuccheri	...g
Grassi	...g
di cui	
saturi	...g
Fibre alimentari	...g
Sodiog

Licopene:mg/100g

Per quanto riguarda le indicazioni relative al contenuto di vitamine e/o Sali minerali, è opportuno distinguere due situazioni:

- Se le vitamine e/o Sali minerali sono naturalmente presenti nell'alimento (ad es. "naturalmente con vitamina C"), si utilizza un'etichettatura a quattro elementi, oltre alla quantità della sostanza indicata;
- Se le vitamine e/o Sali minerali sono aggiunti all'alimento (ad es. "con vitamina C aggiunta"), si utilizza un'etichettatura a otto elementi, oltre alla quantità della sostanza indicata.

3.2.4 Procedure di domanda e autorizzazione per le diverse tipologie di indicazioni

Prima di poter essere utilizzate, tutte le indicazioni salutistiche devono essere autorizzate a livello comunitario.

- Le indicazioni nutrizionali di cui all'art. 8 del Reg. 1924/2006 vengono autorizzate attraverso l'inserimento nell'allegato al Reg. 1924/2006.
- Le indicazioni funzionali di cui all'art. 13(1) del Reg. 1924/2006 sono autorizzate dalla Commissione Europea sulla base dei dati forniti dalle Autorità competenti degli Stati membri e dalle parti interessate, mediante inserimento in un apposito elenco previa valutazione caso per caso.

- Le indicazioni funzionali di cui all'art. 13(5) e quelle sulla salute relative alla riduzione dei rischi di malattia e allo sviluppo e salute dei bambini di cui all'art. 14 del Reg. 1924/2006 sono autorizzate individualmente dalla Commissione Europea sulla base di una valutazione, caso per caso, dei dati forniti dal richiedente per ciascun specifico alimento/costituente alimentare. Tali indicazioni potranno venire ammesse a seguito dell'esito favorevole di una procedura comunitaria di autorizzazione descritta dagli artt. 15, 16 e 17 del Reg. 1924/2006 per le indicazioni salutistiche di cui all'art. 14 e dall'art. 18 del Reg. 1924/2006 per le indicazioni salutistiche di cui all'art 13(5).

Tutte le indicazioni autorizzate sono incluse in un apposito Registro Comunitario.

Sia per le indicazioni di cui all'art. 13(5) che 14 è possibile ottenere la protezione della proprietà dei dati ai sensi dell'art. 21 del Reg. 1924/2006. Infatti, ai sensi del citato art. 21, i dati scientifici e le altre informazioni contenuti nella domanda, richiesti a norma dell'art. 15(3), non possono essere usati a beneficio di un richiedente successivo per un periodo di cinque anni dalla data dell'autorizzazione, a meno che il richiedente successivo non abbia concordato con il richiedente precedente la possibilità di usare tali dati e informazioni.

3.2.5 Soggetti competenti (Istituzionali e non istituzionali) per la proposta e l'autorizzazione delle indicazioni salutistiche

I soggetti che intervengono nelle procedure di proposta e autorizzazione delle indicazioni salutistiche sono:

- Le **Aziende del settore alimentare** interessate a fare uso di specifiche indicazioni sulla salute di cui agli artt. 13(5) e 14 per particolari alimenti/costituenti. Esse sono tenute a chiedere alla Commissione Europea un'autorizzazione attraverso un'apposita domanda corredata della formulazione dell'indicazione, della caratterizzazione dell'alimento/costituente e dei dati scientifici di supporto per dimostrare la validità dell'indicazione e richiedendo, ove possibile e appropriato, la tutela della proprietà dei dati. Nel caso delle indicazioni

di cui all'art. 13(1) la procedura è diversa, ma può dipendere anch'essa dalla manifestazione dell'interesse delle aziende alimentari che devono, tramite le Autorità nazionali competenti, far pervenire alla Commissione Europea le proposte delle indicazioni funzionali e dei relativi dati di supporto disponibili. Infine, le aziende del settore alimentare possono anche proporre, ma in questo caso il loro ruolo è meno determinante, modifiche all'allegato del Reg. 1924/2006 recante le indicazioni nutrizionali autorizzate.

- La **Commissione Europea** ed in particolare la **DG SANCO** (Direzione Generale Salute e Tutela dei consumatori) ha il ruolo di curare le attività istruttorie previste per le diverse tipologie di indicazioni citate e di rilasciare o rifiutare mediante atti formali le diverse richieste di autorizzazione in questione dopo aver acquisito il parere dell'EFSA e quello del Comitato Permanente per la Catena Alimentare e la Salute degli animali, presieduto dal rappresentante della Commissione stessa e composto dai rappresentanti delle Autorità nazionali di tutti gli Stati membri.
- L'**Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA)**, con sede a Parma, istituita col Regolamento (CE) 178/2002. Essa opera con elevato livello di eccellenza scientifica e trasparenza, e tra i suoi compiti vi è quello di fornire alle istituzioni comunitarie e agli Stati membri i migliori pareri scientifici in tutti i casi previsti dalla legislazione comunitaria e su qualsiasi questione di sua competenza, ivi inclusa la nutrizione. L'EFSA ha competenza, tra l'altro, in tutte le materie scientifiche dei Regolamenti 1924/2006, 1925/2006⁵, 2009/39⁶ e 258/1997⁷. Le attività dell'EFSA in questo ambito sono svolte dal **Panel Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)**, gruppo di esperti scientifici costituito da circa 20 membri con competenze in nutrizione umana, allergie, tossicologia, biochimica, microbiologia e chimica degli alimenti. L'attività del Panel NDA dell'EFSA si è concentrata, negli anni di attività finora trascorsi, prevalentemente sui seguenti temi:

⁵Fonte: GU L 404 del 30.12.2006, pag. 26.

⁶Fonte: GU L 124 del 20.5.2009, pag. 21.

⁷Fonte: GU L 43 del 14.2.1997, pag. 1.

- Valutazione delle indicazioni salutistiche (specialmente a partire dall’anno 2007);
 - Valutazione dei nuovi alimenti e costituenti di alimenti;
 - Valutazione dei livelli massimi tollerabili di diversi elementi (ferro, potassio, cloruro, sodio ecc.);
 - Valutazione di quesiti connessi ad alcuni prodotti dietetici e ad alcune particolari sostanze (per esempio, fitosteroli e acidi grassi trans).
- Le **Autorità competenti degli Stati membri**: hanno in generale il ruolo di prima interfaccia con le aziende che si trovano nel territorio di propria competenza.
 - Le **Associazioni nazionali di professionisti dei settori della medicina, della nutrizione, della dietetica e associazioni di volontariato** che, in mancanza di norme comunitarie, possono avallare specifiche raccomandazioni (art. 11 del Reg. 1924/2006).

3.3 Indicazioni nutrizionali (art. 8 del Regolamento 1924/2006)

3.3.1 Condizioni di applicazione specifiche per le indicazioni nutrizionali

In deroga al principio contenuto nella direttiva generale su etichettatura, presentazione e pubblicità dei prodotti alimentari, secondo il quale è vietato *“evidenziare che un prodotto alimentare possiede caratteristiche particolari quando tutti i prodotti alimentari analoghi possiedono le stesse caratteristiche”* (art. 2 della direttiva 2000/13/CE), il Regolamento 1924/2006 consente di evidenziare determinate caratteristiche nutrizionali degli alimenti, anche quando tali caratteristiche siano comuni a prodotti analoghi. Il Reg. 1924/2006 offre, infatti, l’opportunità di fare uso in etichetta, nella presentazione e nella pubblicità di indicazioni relative ai principali nutrienti, cioè energia, proteine, carboidrati, ivi inclusi zuccheri, grassi, fibra, sodio, vitamine, minerali e altre sostanze nutritive.

3.3. INDICAZIONI NUTRIZIONALI (ART. 8 DEL REGOLAMENTO 1924/2006)

Le indicazioni nutrizionali consentite sono le 24 elencate nell'Allegato al Reg. 1924/2006, che fornisce anche le relative condizioni di applicazione:

- **A BASSO CONTENUTO CALORICO:** l'indicazione che un alimento è a basso contenuto calorico e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore (come ad esempio “solo”, “solamente x calorie”) sono consentite solo se il prodotto contiene non più di 40 kcal (170 kJ)/ 100 g per i solidi e non più di 20 kcal (80 kJ)/ 100 ml per i liquidi. Per gli edulcoranti da tavola si applica il limite di 4 kcal (17 kJ)/ dose unitaria, equivalente a 6 g di zucchero (circa un cucchiaino).
- **A RIDOTTO CONTENUTO CALORICO:** l'indicazione che un alimento è a ridotto contenuto calorico e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore (come ad esempio “meno calorie”) sono consentite solo se il valore energetico è ridotto di almeno il 30% con specificazione delle caratteristiche che provocano una riduzione nel valore energetico totale dell'alimento.
- **SENZA CALORIE:** l'indicazione che un alimento è senza calorie e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se il prodotto contiene non più di 4 kcal (17 kJ)/ 100 ml. Per gli edulcoranti da tavola si applica il limite di 0,4 kcal (1,7 kJ)/ dose unitaria equivalente a 6 g di zucchero (circa un cucchiaino).
- **A BASSO CONTENUTO DI GRASSI:** L'indicazione che un alimento è a basso contenuto di grassi e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se il prodotto contiene non più di 3 g di grassi per 100 g per i solidi e non più di 1,5 g di grassi per 100 ml per i liquidi (1,8 g di grassi per 100 ml nel caso del latte parzialmente scremato).
- **SENZA GRASSI:** L'indicazione che un alimento è senza grassi e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se il prodotto contiene non più di 0,5 g di grassi per 100 g o 100 ml. Le indicazioni con la dicitura «X% senza grassi» sono tuttavia proibite.

- **A BASSO CONTENUTO DI GRASSI SATURI:** L'indicazione che un alimento è a basso contenuto di grassi saturi e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se la somma degli acidi grassi saturi e degli acidi grassi trans contenuti nel prodotto non supera 1,5 g/100 g per i solidi o 0,75 g/100 ml per i liquidi; in entrambi i casi la somma degli acidi grassi saturi e acidi grassi trans non può corrispondere a più del 10% dell'apporto energetico.
- **SENZA GRASSI SATURI:** L'indicazione che un alimento è senza grassi saturi e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se la somma degli acidi grassi saturi e acidi grassi trans non supera 0,1 g di grassi saturi per 100 g o 100 ml.
- **A BASSO CONTENUTO DI ZUCCHERI⁸:** L'indicazione che un alimento è a basso contenuto di zuccheri e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se il prodotto contiene non più di 5 g di zuccheri per 100 g per i solidi e non più di 2,5 g di zuccheri per 100 ml per i liquidi.
- **SENZA ZUCCHERI:** L'indicazione che un alimento è senza zuccheri e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se il prodotto contiene non più di 0,5 g di zuccheri per 100 g o 100 ml.
- **SENZA ZUCCHERI AGGIUNTI:** L'indicazione che all'alimento non sono stati aggiunti zuccheri e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se il prodotto non contiene mono- o disaccaridi aggiunti o ogni altro prodotto alimentare utilizzato per le sue proprietà dolcificanti. Se l'alimento contiene naturalmente zuccheri, sull'etichetta deve figurare la seguente indicazione: «CONTIENE NATURALMENTE ZUCCHERI». Non potranno quindi essere aggiunti i mono- disaccaridi né altri prodotti alimentari utilizzati per le loro proprietà dolcificanti, quali ad esempio il miele.

⁸Per zuccheri s'intende il complesso dei mono- disaccaridi in linea col Decreto Legislativo 51/2004, attuazione della Direttiva 2001/111/CE relativa a determinati tipi di zucchero destinati all'alimentazione umana. Non sono, invece, considerati zuccheri le sostanze prebiotiche quali le malto destrine e l'inulina.

E' invece possibile impiegare tutti gli edulcoranti previsti dal DM 209/96⁹ in quanto esplicitamente autorizzati per i prodotti "senza zuccheri aggiunti".

- A BASSO CONTENUTO DI SODIO/SALE: L'indicazione che un alimento è a basso contenuto di sodio/sale e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se il prodotto contiene non più di 0,12 g di sodio, o un valore equivalente di sale, per 100 g o 100 ml. Per le acque diverse dalle acque minerali naturali che rientrano nel campo di applicazione della direttiva 80/777/CEE, questo valore non deve superare 2 mg di sodio per 100 ml.
- A BASSISSIMO CONTENUTO DI SODIO/SALE: L'indicazione che un alimento è a bassissimo contenuto di sodio/sale e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se il prodotto contiene non più di 0,04 g di sodio, o un valore equivalente di sale, per 100 g o 100 ml. Tale indicazione non è utilizzata per le acque minerali naturali o per altre acque.
- SENZA SODIO O SENZA SALE: L'indicazione che un alimento è senza sodio o senza sale e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se il prodotto contiene non più di 0,005 g di sodio, o un valore equivalente di sale, per 100 g.
- FONTE DI FIBRE: L'indicazione che un alimento è fonte di fibre e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se il prodotto contiene almeno 3 g di fibre per 100 g o almeno 1,5 g di fibre per 100 kcal.
- AD ALTO CONTENUTO DI FIBRE: L'indicazione che un alimento è ad alto contenuto di fibre e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se il prodotto contiene almeno 6 g di fibre per 100 g o almeno 3 g di fibre per 100 kcal.

⁹Decreto Ministeriale 27 febbraio 1996, n. 209 (in Suppl. ordinario n. 69, alla Gazzetta Ufficiale n. 96, del 24 aprile). Regolamento concernente la disciplina degli additivi alimentari consentiti nella preparazione e per la conservazione delle sostanze alimentari in attuazione delle direttive n. 94/34/CE, n. 94/35/CE, n. 95/2/CE e 95/31/CE.

- **FONTE DI PROTEINE:** L'indicazione che un alimento è fonte di proteine e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se almeno il 12% del valore energetico dell'alimento è apportato da proteine.
- **AD ALTO CONTENUTO DI PROTEINE:** L'indicazione che un alimento è ad alto contenuto di proteine e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se almeno il 20% del valore energetico dell'alimento è apportato da proteine.
- **FONTE DI (NOME DELLA O DELLE VITAMINE) E/O (NOME DEL O DEI SALI MINERALI):** L'indicazione che un alimento è fonte di vitamine e/o minerali e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se il prodotto contiene una quantità significativa di vitamina/minerale. Per quantità significativa si intende almeno il 15% della RDA (dose giornaliera raccomandata) prevista dall'allegato alla direttiva 90/496/CEE o una quantità prevista dalle deroghe di cui all'articolo 6 del regolamento (CE) n. 1925/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 20 dicembre 2006, sull'aggiunta di vitamine e minerali e di talune sostanze di altro tipo agli alimenti. Indicazioni del tipo "con...", "reintegrato", "aggiunto" o "arricchito" sono da considerarsi aventi lo stesso significato di "fonte di" vitamine/minerali.
- **AD ALTO CONTENUTO DI (NOME DELLA O DELLE VITAMINE) E/O (NOME DEL O DEI MINERALI):** L'indicazione che un alimento è ad alto contenuto di vitamine e/o minerali e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se il prodotto contiene almeno due volte il valore di una fonte naturale di «[NOME DELLA O DELLE VITAMINE] e/o [NOME DEL O DEI MINERALI]».
- **CONTIENE (NOME DELLA SOSTANZA NUTRITIVA O DI ALTRO TIPO):** L'indicazione che un alimento contiene una sostanza nutritiva o di altro tipo, per cui non sono stabilite condizioni specifiche nel presente regolamento, e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore

sono consentite solo se il prodotto è conforme a tutte le disposizioni applicabili del presente regolamento, in particolare all'articolo 5. Per le vitamine e i minerali si applicano le condizioni dell'indicazione «fonte di». L'indicazione «contiene...» può essere abbinata ad altre diciture previste in Allegato. Ad esempio: dato un prodotto solido che contiene 1 g di grassi per 100 g, sarà possibile utilizzare alternativamente: l'indicazione «A basso contenuto di grassi», l'indicazione «A basso contenuto di grassi» in abbinamento con l'indicazione «Contiene 1% di grassi» oppure solo l'indicazione «Contiene 1% di grassi».

- **A TASSO ACCRESCIUTO DI (NOME DELLA SOSTANZA NUTRITIVA):** L'indicazione che il contenuto di una o più sostanze nutritive, diverse dalle vitamine e dai minerali, è stato accresciuto e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se il prodotto è conforme alle condizioni stabilite per l'indicazione «fonte di» e l'aumento del contenuto è pari ad almeno il 30% rispetto a un prodotto simile.
- **A TASSO RIDOTTO DI (NOME DELLA SOSTANZA NUTRITIVA):** L'indicazione che il contenuto di una o più sostanze nutritive è stato ridotto e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se la riduzione del contenuto è pari ad almeno il 30% rispetto a un prodotto simile, ad eccezione dei micronutrienti, per i quali è accettabile una differenza del 10% nei valori di riferimento di cui alla direttiva 90/496/CEE, e del sodio o del valore equivalente del sale, per i quali è accettabile una differenza del 25%.
- **LEGGERO/LIGHT:** L'indicazione che un prodotto è «leggero» o «light» e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono soggette alle stesse condizioni fissate per il termine «ridotto»; l'indicazione è inoltre accompagnata da una specificazione delle caratteristiche che rendono il prodotto «leggero» o «light». Dovrà innanzitutto essere specificato in che cosa il prodotto è stato alleggerito, ad esempio «leggero in grassi», «light in energia».
- **NATURALMENTE/NATURALE:** Se un alimento soddisfa in natura le condizioni stabilite dal presente allegato per l'impiego di un'indicazione nutrizionale,

il termine «naturalmente/naturale» può essere inserito all’inizio dell’indicazione. È questo il caso di alimenti che, ad esempio, contengono naturalmente vitamine oppure sono naturalmente senza sale o senza zucchero. Alcuni esempi: succo d’arancia, “contiene naturalmente vitamina C”; yoghurt, “contiene naturalmente fermenti lattici”.

3.3.2 Modifiche all’elenco delle indicazioni nutrizionali

Il Reg. 116/2010¹⁰ della Commissione del 9 febbraio 2010 ha modificato l’allegato al Reg. 1924/2006 aggiungendo le seguenti indicazioni nutrizionali:

- **FONTE DI ACIDI GRASSI OMEGA-3:** L’indicazione che un alimento è fonte di acidi grassi omega-3 e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se il prodotto contiene almeno 0,3 g di acido alfa-linolenico per 100 g e per 100 kcal oppure almeno 40 mg della somma di acido eicosapentanoico e acido docosaesaenoico per 100 g e per 100 kcal.
- **RICCO DI ACIDI GRASSI OMEGA-3:** L’indicazione che un alimento è ricco di acidi grassi omega-3 e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se il prodotto contiene almeno 0,6 g di acido alfa-linolenico per 100 g e per 100 kcal oppure almeno 80 mg della somma di acido eicosapentanoico e acido docosaesaenoico per 100 g e per 100 kcal.
- **RICCO DI GRASSI MONOINSATURI:** L’indicazione che un alimento è ricco di grassi monoinsaturi e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se almeno il 45% degli acidi grassi presenti nel prodotto derivano dai grassi monoinsaturi e a condizione che i grassi monoinsaturi apportino oltre il 20% del valore energetico del prodotto.
- **RICCO DI GRASSI POLINSATURI:** L’indicazione che un alimento è ricco di grassi polinsaturi e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se almeno il 45% degli acidi grassi

¹⁰Fonte: GU L 37 del 10.2.2010, pag. 16

presenti nel prodotto derivano dai grassi polinsaturi e a condizione che i grassi polinsaturi apportino oltre il 20% del valore energetico del prodotto.

- **RICCO DI GRASSI INSATURI:** L'indicazione che un alimento è ricco di grassi insaturi e ogni altra indicazione che può avere lo stesso significato per il consumatore sono consentite solo se almeno il 70% degli acidi grassi presenti nel prodotto derivano da grassi insaturi e a condizione che i grassi insaturi apportino oltre il 20% del valore energetico del prodotto.

Le modifiche apportate all'elenco delle indicazioni nutrizionali sono state adottate previa consultazione dell'Autorità Europea per la sicurezza alimentare (EFSA), la quale ha espresso il suo parere favorevole, in merito alle summenzionate proposte di aggiornamento delle indicazioni, in data 6 luglio 2009. Prima dell'adozione del regolamento (CE) 1924/2006, la Commissione europea ha chiesto, infatti, il parere dell'EFSA in merito alle indicazioni nutrizionali e le loro condizioni d'uso per quanto riguarda gli acidi grassi omega-3, i grassi monoinsaturi, i grassi polinsaturi e i grassi insaturi. Nel parere del 6 luglio 2005 l'EFSA conclude che gli acidi grassi omega-3, i grassi monoinsaturi, i grassi polinsaturi e i grassi insaturi hanno un ruolo importante nella dieta. Addirittura gli acidi grassi omega-3 sono talvolta consumati a livelli inferiori di quelli raccomandati. Quindi le indicazioni nutrizionali che identificano gli alimenti fonte o ricchi di questi nutrienti possono aiutare i consumatori a fare scelte più sane. Tuttavia, tali indicazioni nutrizionali non sono state incluse nell'elenco di cui all'allegato al Reg. 1924/2006, poiché non era stato ancora possibile definire chiaramente le loro condizioni d'uso. Poiché tali condizioni sono state chiarite, e tenendo conto anche del parere dell'EFSA del 30 giugno 2009 relativo ai livelli di assunzione degli acidi grassi omega-3 e omega-6 indicati sull'etichetta, è stato ritenuto opportuno includere nell'elenco le suddette indicazioni nutrizionali. Per quanto riguarda le indicazioni "fonte di acidi grassi omega-3" e "ricco di acidi grassi omega-3" le condizioni d'uso devono distinguere tra i due tipi di acidi grassi omega-3, che hanno ruoli fisiologici diversi e per i quali sono raccomandati livelli diversi di consumo. Inoltre le condizioni d'uso devono stabilire una quantità minima richiesta per 100 g e per 100 kcal del prodotto in modo da garantire che le indicazioni possano omega-3 a tali livelli di consumo.

Per quanto riguarda le indicazioni “ricco di grassi insaturi”, “ricco di grassi monoinsaturi” e “ricco di grassi polinsaturi” le condizioni d’uso devono prescrivere un tenore minimo di grassi insaturi negli alimenti e di conseguenza garantire che la quantità indicata corrisponda sempre ad una quantità significativa al livello di consumo raggiungibile mediante una dieta equilibrata.

3.3.3 Procedura di autorizzazione delle indicazioni nutrizionali

Le indicazioni nutrizionali sono autorizzate mediante inclusione nell’Allegato al Reg. 1924/2006. Le modifiche dell’allegato in questione sono adottate con la procedura del Comitato Permanente per la Catena Alimentare e la Salute degli Animali, applicando la procedura dell’art. 25 (3) del Reg. 1924/2006, previa consultazione dell’EFSA. Ove opportuno, la Commissione chiede la partecipazione delle parti interessate, in particolare gli operatori del settore alimentare e le associazioni dei consumatori.

3.4 Indicazioni sulla salute: aspetti generali

Tutte le indicazioni sulla salute non conformi a quanto previsto dal Reg. 1924/2006 sono vietate. In ogni caso, le indicazioni sulla salute permesse devono essere autorizzate e incluse nel Registro comunitario. Esse, inoltre, sono consentite solo se sull’etichettatura o, in mancanza di etichettatura, nella presentazione e nella pubblicità sono comprese le seguenti informazioni:

- Dicitura relativa all’importanza di una dieta varia ed equilibrata e di uno stile di vita sano;
- Quantità dell’alimento e modalità di consumo necessarie per ottenere l’effetto benefico indicato;
- Se del caso, dicitura rivolta alle persone che dovrebbero evitare di consumare l’alimento;

- Appropriata avvertenza per i prodotti che potrebbero presentare un rischio per la salute se consumati in quantità eccessive.

Il riferimento a benefici generali e non specifici della sostanza nutritiva o dell'alimento per la buona salute complessiva o per il benessere derivante dallo stato di salute è consentito soltanto se accompagnato da un'indicazione specifica sulla salute inclusa negli elenchi predisposti ai sensi degli artt. 13 o 14 del Reg. 1924/2006.

Ai sensi dell'art. 11 del Reg. 1924/2006, in mancanza di norme comunitarie specifiche relative a raccomandazioni o avalli da parte di associazioni nazionali di professionisti dei settori della medicina, della nutrizione o della dietetica o da parte di associazioni di volontariato, si possono applicare le pertinenti norme nazionali conformemente alle disposizioni del Trattato. Ai sensi dell'art. 12 del Reg. 1924/2006, indicazioni che fanno riferimento al parere di un singolo medico o altro operatore sanitario o associazioni non contemplate dall'art. 11 del citato Regolamento non sono consentite.

Non sono, comunque, consentite le indicazioni che:

- Suggestiscono che la salute potrebbe risultare compromessa dal mancato consumo dell'alimento;
- Fanno riferimento alla percentuale o all'entità della perdita di peso;
- Fanno riferimento al parere di un singolo medico o di altro operatore sanitario e associazioni non contemplate nell'art. 11 del Reg. 1924/2006.

3.5 Indicazioni sulla salute ai sensi degli artt. 13(1) 13(5) del Regolamento 1924/2006)

Le "indicazioni sulla salute diverse da quelle che si riferiscono alla riduzione del rischio di malattie o allo sviluppo e alla salute dei bambini" includono qualunque indicazione sulla salute che faccia riferimento ai seguenti elementi:

- Ruolo di una sostanza nutritiva o di altro tipo per la crescita, lo sviluppo e le funzioni dell'organismo;

- Funzioni psicologiche e comportamentali;
- Fatta salva la direttiva 96/8/CE, dimagrimento, controllo del peso, riduzione dello stimolo della fame, maggiore senso di sazietà o riduzione dell'energia apportata dal regime alimentare.

Queste indicazioni sono definite anche “indicazioni funzionali”.

Nell'art. 13 del presente Regolamento sono previste due varianti di questa tipologia di indicazione: quella di cui all'art. 13(1), basata su dati già esistenti e di utilizzabilità generale dopo l'approvazione (l'indicazione, dopo l'approvazione, può essere utilizzata per più prodotti, purché questi siano in possesso dei requisiti richiesti per poter recare l'indicazione), e quella di cui all'art. 13 (5), che si riferisce, in genere, a specifici prodotti ed è basata su prove scientifiche recenti e/o include una richiesta di protezione dei dati scientifici e altre informazioni contenuti nella domanda di autorizzazione.

Ai sensi dell'art. 21 del Reg. 1924/2006, qualora:

- I dati scientifici e le altre informazioni siano stati designati come protetti da proprietà industriale dal primo richiedente al momento in cui questi ha presentato la domanda;
- Il primo richiedente avesse diritto esclusivo di riferimento ai dati protetti da proprietà industriale al momento in cui ha presentato la domanda;
- L'indicazione sulla salute non avrebbe potuto essere autorizzata se il richiedente precedente non avesse presentato i dati protetti da proprietà industriale,

i dati scientifici e le altre informazioni contenute nella domanda non possono essere utilizzati a beneficio di un richiedente successivo per un periodo di 5 anni, a meno che il richiedente successivo non abbia concordato con il primo richiedente la possibilità di usare tali dati e informazioni.

3.5.1 Procedura di domanda e autorizzazione per le indicazioni funzionali ai sensi dell'art. 13(1) del Regolamento 1924/2006

L'art. 13(3) del Reg. 1924/2006 prevede che, dopo consultazione con l'EFSA, la Commissione Europea adotti, entro il 31 gennaio 2010, un elenco delle indicazioni sulla salute di cui all'art 13(1), unitamente alle condizioni d'uso previste per queste indicazioni.

Al fine di definire l'elenco delle indicazioni di cui all'art. 13(1) del Reg. 1924/2006, le Autorità competenti degli Stati membri, avvalendosi delle richieste e dei dati loro forniti dalle aziende del settore alimentare, hanno trasmesso, entro il 31 gennaio 2008, alla Commissione Europea gli elenchi delle indicazioni funzionali corredati dalle relative condizioni d'uso e dei riferimenti alla fondatezza scientifica dell'indicazione. Queste indicazioni possono essere già in uso sul mercato europeo o possono anche essere state proposte dalle aziende in previsione di usi futuri.

Entro il 31 gennaio 2008 un totale di 44000 indicazioni sono state trasmesse attraverso il canale delle Autorità competenti degli Stati membri alla Commissione Europea.

Nei mesi di giugno- luglio 2008 è stata prodotta, dalla Commissione Europea in collaborazione con gli Stati Membri, una lista di 4185 indicazioni funzionali con le corrispondenti condizioni d'uso. Questa lista, strutturata in vitamine, minerali, probiotici, alimenti, diete, fibre, macronutrienti, preparazioni botaniche e altre sostanze, è stata inviata all'EFSA da parte della Commissione Europea in data 24 luglio 2008, insieme ad un mandato col quale si chiedeva di fornire un parere nel merito del fatto se:

- L'effetto benefico dell'alimento fosse sostanziato da un'evidenza scientifica generalmente accettata, avendo preso in esame la totalità dei dati scientifici e avendo provveduto a pesarne l'evidenza;
- La formulazione prescelta per l'indicazione funzionale riflettesse l'evidenza scientifica;

Tra gennaio e giugno 2009, l'EFSA, con la partecipazione della Commissione Europea e degli Stati Membri, ha sottoposto l'elenco delle 4185 indicazioni funzionali ad un processo di *screening* preliminare, che ha portato alla restituzione alla Commissione Europea delle:

- Claims che necessitavano di ulteriori chiarimenti;
- Claims generali, il cui effetto benefico non era chiaro;
- Claims troppo vaghe;
- Claims riferite ad alimenti/costituenti che non erano sufficientemente caratterizzati o le cui condizioni d'uso non erano sufficientemente specificate;
- Claims riferite a combinazioni di costituenti che non erano sufficientemente definiti;
- Claims in lingua diversa dall'inglese (restituite per la traduzione).

Questo *screening* preliminare non aveva il fine di approvare o meno l'indicazione in questione, ma solo quello di identificare quelle indicazioni per le quali la carenza di informazioni fornite rendeva problematica qualsiasi valutazione e necessario provvedere, ove possibile, alle necessarie integrazioni. Questo screening ha determinato la restituzione alla Commissione Europea e agli Stati membri di circa 2145 indicazioni (tra le 4185) con richieste di chiarimenti.

Nel novembre 2009 l'EFSA ha ricevuto le risposte relative alle 2145 indicazioni sulla salute che richiedevano chiarimenti e nel marzo 2010 l'EFSA ha ricevuto dalla Commissione Europea altre 452 indicazioni funzionali di cui all'art 13 (1), per un totale di 4637 indicazioni da valutare.

È ormai chiaro, a questo punto, che l'elenco comunitario delle indicazioni consentite non potrà essere adottato entro il 31 gennaio 2010 come previsto dal Regolamento.

Delle 4637 indicazioni presentate all'EFSA dalla Commissione Europea tra luglio 2008 e marzo 2010, la Commissione Europea ha chiesto all'EFSA di valutarne

solo 2758 entro giugno 2011, in quanto 331 indicazioni sono state ritirate e 1548 indicazioni relative a prodotti a base di erbe medicinali sono state sospese dalla Commissione in attesa di un'ulteriore riflessione sulla procedura da adottare.

A causa dell'elevatissimo numero di indicazioni da valutare e della richiesta di pubblicare i risultati delle valutazioni subito dopo l'approvazione per motivi di trasparenza, l'EFSA è stata costretta ad adottare un approccio di valutazione e pubblicazione per lotti di indicazioni e ha deciso di assemblare indicazioni simili (ad esempio, per tipo di sostanza o di beneficio asserito), al fine di produrre pareri coerenti.

Per un primo lotto di 525 indicazioni funzionali della lista consolidata, il Panel NDA dell'EFSA ha pubblicato, in data 1° ottobre 2009, 94 pareri. Circa un terzo delle indicazioni è stato valutato positivamente dal Panel NDA con sufficiente evidenza scientifica (si tratta soprattutto di indicazioni relative a vitamine e minerali). Mentre la metà di quelle valutate sfavorevolmente (in genere indicazioni relative a microrganismi e preparazioni botaniche) disponeva di informazioni inadeguate per la soddisfacente caratterizzazione dell'alimento/ingrediente.

La valutazione da parte del Panel NDA dell'EFSA di un secondo lotto corrispondente a 416 indicazioni funzionali, trattate in 31 pareri, si è conclusa con la pubblicazione delle stesse in data 25 febbraio 2010. Le valutazioni dell'EFSA sono state positive in presenza di adeguate evidenze scientifiche per sostanziare le indicazioni, come, in genere, è stato il caso delle vitamine e dei minerali. Nel caso di questo secondo lotto di indicazioni, i pareri sono risultati negativi per la maggior parte delle indicazioni a causa dell'insoddisfacente qualità delle informazioni fornite dai richiedenti.

Successivamente sono stati valutati, da parte dell'EFSA, altri quattro lotti di indicazioni funzionali ai sensi dell'art. 13(1) del Reg. 1924/2006:

- In data 19 ottobre 2010, sono state pubblicate 808 indicazioni sulla salute, trattate in 75 pareri;
- In data 8 aprile 2011, sono state pubblicate 442 indicazioni sulla salute, trattate in 63 pareri;

- In data 30 giugno 2001, sono state pubblicate 536 indicazioni sulla salute, trattate in 73 pareri;
- In data 28 luglio 2011, sono state pubblicate 35 indicazioni sulla salute, trattate in 5 pareri.

I risultati delle valutazioni sono stati favorevoli quando vi erano prove scientifiche sufficienti a sostegno delle indicazioni. Così è avvenuto per circa una su cinque delle indicazioni esaminate che riguardavano soprattutto vitamine e minerali.

Gli esperti del Panel NDA hanno espresso pareri sfavorevoli nei casi in cui le informazioni fornite non hanno permesso di stabilire una correlazione tra l'alimento e l'effetto rivendicato. Tra i motivi:

- mancanza di informazioni atte a caratterizzare la sostanza su cui si fondava l'indicazione (questo è stato spesso il caso dei probiotici, dei prodotti botanici e della fibra alimentare);
- mancanza di prove a sostegno del fatto che l'effetto vantato fosse davvero benefico per il mantenimento o il miglioramento delle funzioni corporee (per esempio alimento con proprietà antiossidanti);
- mancanza di precisione quanto all'indicazione sulla salute rivendicata (ad esempio indicazioni riguardanti termini come energia e vitalità");
- mancanza di studi sull'uomo con misurazioni attendibili del beneficio per la salute rivendicato;
- indicazioni riferite a categorie alimentari come frutta e verdura e prodotti lattiero- caseari considerate troppo ampie per essere associate a effetti specifici.

La maggior parte degli esiti sfavorevoli sono riferiti principalmente ai probiotici, perché, nella maggior parte dei casi, la domanda del richiedente non riportava informazioni sufficienti per caratterizzare il ceppo. A tal riguardo, l'EFSA ha adottato un apposito documento sui criteri per giungere ad un'adeguata caratterizzazione del batterio oggetto dell'indicazione. Per queste indicazioni relative ai probiotici, giudicate dal Panel NDA non sufficientemente caratterizzate o per le quali le prove fornite

3.5. INDICAZIONI SULLA SALUTE AI SENSI DEGLI ARTT. 13(1) 13(5) DEL REGOLAMENTO 1924/2006)

non erano sufficienti a stabilire un rapporto causa-effetto, l'EFSA, in collaborazione con la Commissione Europea e gli Stati Membri, ha proposto una procedura di rivalutazione ai sensi dell'art. 13 (5) che consiste nella pubblicazione sul sito della Commissione Europea della lista delle indicazioni in questione e nell'opportunità per le aziende interessate di presentare, entro 3 mesi, un'apposita istanza corredata dai dati precedentemente mancanti. Le Autorità competenti degli Stati Membri dovrebbero, quindi, effettuare una prima valutazione delle istanze, che saranno poi sottoposte a giudizio della Commissione Europea e dell'EFSA. Ciò consentirebbe il mantenimento delle indicazioni in questione sul mercato sino alla decisione finale.

Il lungo lavoro per definire l'elenco delle indicazioni sulla salute di cui all'art. 13(1) del Reg. 1924/2006, iniziato nel 2008, si è concluso il 16 maggio 2012 con l'approvazione ufficiale da parte della Commissione Europea, a Bruxelles, della lista contenete le 222 indicazioni sulla salute autorizzate ai sensi dell'art. 13 (1) del Reg. 1924/2006, successivamente entrata in vigore il 25 maggio 2012 con la pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del Regolamento (UE) N. 432/2012 relativo alla compilazione di un elenco di indicazioni sulla salute consentite sui prodotti alimentari, diverse da quelle facenti riferimento alla riduzione dei rischi di malattia e allo sviluppo e alla salute dei bambini. La data di applicazione del Reg. 432/2012 ¹¹ è successiva di sei mesi alla data della sua entrata in vigore, esso si applica, infatti, a partire dal 14 dicembre 2012, al fine di consentire agli operatori del settore alimentare di adeguarsi alle sue prescrizioni. La Commissione Europea ha assunto una posizione rigorosa, i prodotti con etichette non conformi alle nuove regole dovrebbero essere tolti dal mercato a partire dal 14 dicembre 2012. La Commissione ha peraltro riconosciuto agli Stati Membri la possibilità di adottare misure nazionali più flessibili, tenendo conto delle situazioni di mercato e del conseguente impatto economico. Nella riunione del 3 luglio 2012, il Ministero della Salute ha espresso che sarebbe intenzionato a stabilire che: a decorrere dal 14 dicembre 2012 è rigorosamente vietato confezionare i prodotti con etichette non conformi; i prodotti etichettati prima del 14 dicembre 2012 possono venire commercializzati fino ad esaurimento scorte, entro il termine ultimo del 24 maggio 2014. Trascorso detto

¹¹fonte: GU L 136/1 del 25 maggio 2012

termine gli alimenti (e integratori) recanti claim non autorizzati dovranno venire ritirati dal mercato.

La lista completa delle “claims” approvate di cui all’art. 13(1) del Regolamento n. 1924/2006, unitamente a quelle che non sono state autorizzate e le relative condizioni di applicazione sono consultabili nel Registro comunitario.

La lista si basa essenzialmente su indicazioni sulla salute legate a vitamine e minerali. Oltre a vitamine e minerali, le indicazioni sulla salute ammesse riguardano anche altri alimenti/ costituenti, tra cui:

- **carbone attivo:** contribuisce alla riduzione dell’eccessiva flatulenza post-prandiale;
- **fibre d’orzo e d’avena:** contribuiscono all’aumento della massa fecale. I beta- glucani dell’ orzo e dell’ avena, come pure la cellulosa metilica propilica idrossilata, nell’ambito di un pasto contribuiscono alla riduzione della risposta glicemica post- prandiale;
- **polifenoli dell’olio di oliva:** contribuiscono alla protezione dei lipidi ematici dallo stress ossidativo;
- **omega 3:** contribuiscono al mantenimento delle funzioni cardiache, il DHA contribuisce al mantenimento delle funzioni cerebrali e della capacità visiva;
- **beta-glucani** (di avena, crusca d’avena, orzo o crusca d’orzo), come pure l’acido linoleico e quello alfa-linoleico, il chitosano, il glucomannano, la gomma di guar, la cellulosa metilica propilica idrossilata : contribuiscono al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue. Idem dicasi per gli alimenti “a basso o a ridotto contenuto di acidi grassi saturi”;
- **alimenti a basso o a ridotto contenuto di sodio:** contribuiscono al mantenimento di una normale pressione sanguigna;
- **soluzioni di carboidrati-elettroliti:** contribuiscono al mantenimento di prestazioni di resistenza durante l’esercizio fisico prolungato, e aumentano l’assorbimento di acqua durante l’esercizio fisico;

- **colina:** contribuisce al normale metabolismo dei lipidi e dell'omocisteina e contribuisce al mantenimento della normale funzione epatica;
- **lattulosio:** contribuisce all'accelerazione del transito intestinale;
- **fermenti vivi:** nello yogurt o nel latte fermentato migliorano la digestione del lattosio nei soggetti che lo digeriscono male.

3.5.2 Procedura di domanda e autorizzazione per le indicazioni funzionali ai sensi dell'art. 13(5) del Regolamento 1924/2006

Per le indicazioni funzionali non comprese nell'elenco comunitario di cui all'art. 13 (3) del presente Regolamento, perché includono una richiesta di protezione dei dati riservati e/o perché basate su prove scientifiche recenti, si applica la procedura dell'art. 18 del Reg. 1924/2006 e del Reg. (CE) 353/2008 così come modificato dal Reg. (CE) 1169/2009. Un operatore del settore alimentare che intenda utilizzare una nuova indicazione funzionale sulla salute, non figurante nell'elenco comunitario di cui all'art. 13 (3), può fare domanda all'Autorità nazionale competente di uno Stato membro affinché l'indicazione venga inserita in detto elenco.

La domanda deve riportare:

- nome e indirizzo del richiedente;
- sostanza nutritiva o di altro tipo, oppure alimento o categoria di alimenti, in riferimento al quale si intende applicare l'indicazione sulla salute e sue caratteristiche particolari;
- copia degli studi, compresi, se del caso, studi indipendenti e soggetti a controllo degli esperti, effettuati relativamente all'indicazione sulla salute, nonché ogni altro materiale disponibile per dimostrare che detta indicazione rispetti i criteri del Regolamento in questione;
- se del caso, riferimento specifico alle informazioni da considerare protette dalla proprietà industriale, con giustificazione accettabile;

- copia di altri studi scientifici riguardanti l'indicazione sulla salute in esame;
- proposta di formulazione dell'indicazione sulla salute per la quale è richiesta l'autorizzazione, comprese, se del caso, le condizioni di impiego specifiche;
- sintesi della domanda.

L'Autorità nazionale competente (per l'Italia, il Ministero della Salute):

- rilascia, entro 14 giorni dal ricevimento, la ricevuta della domanda, per iscritto, recante anche la data di ricevimento;
- verifica la validità della domanda prima di metterla a disposizione dell'EFSA e che essa contenga tutti gli elementi previsti dal Reg. 1924/2006;
- si accerta che l'indicazione sulla salute sia un'indicazione di cui all'art. 13, paragrafo 5, di tale Regolamento;
- informa senza indugio l'EFSA;
- mette a disposizione dell'EFSA, per la valutazione scientifica, la domanda e le eventuali informazioni supplementari fornite dal richiedente;
- mette a disposizione degli altri Stati Membri e della Commissione Europea la domanda con le eventuali informazioni supplementari fornite dal richiedente.

Per motivi di riservatezza e conformemente al Regolamento sulle indicazioni nutrizionali e sulla salute, le sintesi delle richieste di autorizzazione per le indicazioni di cui all'art. 13(5) non vengono pubblicate.

L'EFSA esprime il suo parere entro un tempo limite di 5 mesi dalla data di ricevimento della domanda. Tale limite temporale può essere prorogato al massimo di un mese, qualora l'EFSA richieda chiarimenti al richiedente dell'autorizzazione. In tal caso il richiedente deve trasmettere le informazioni richieste entro 15 giorni dalla data di ricevimento della richiesta dell'EFSA.

Ai sensi dell'art. 18 del Reg. 1924/2006, entro due mesi dal ricevimento del parere favorevole dell'EFSA nel merito dell'inclusione dell'indicazione nell'elenco

comunitario previsto dall'art. 13 (3), la Commissione adotta una decisione in merito alla domanda, tenendo conto del parere dell'EFSA, delle pertinenti disposizioni del diritto comunitario e di altri fattori legittimi attinenti alla questione in esame, previa consultazione degli Stati Membri.

Qualora il parere dell'EFSA sia sfavorevole all'inclusione dell'indicazione nell'elenco citato, viene adottata, da parte della Commissione Europea, una decisione ai sensi dell'art. 5 bis, paragrafi da 1 a 4, e dell'art. 7 della decisione 1999/468/CE¹², tenendo conto delle disposizioni dell'art. 8 della stessa.

Tuttavia, per effetto della modifica del Reg. 1924/2006 introdotta dal Reg. 107/2008, su domanda del richiedente per la tutela dei dati protetti da proprietà industriale, la Commissione può proporre di limitare l'uso dell'indicazione a favore del richiedente attraverso una decisione sull'autorizzazione dell'indicazione adottata secondo la procedura degli artt. 5 e 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'art. 8 della stessa. In tal caso l'autorizzazione concessa scade dopo 5 anni.

Le richieste di autorizzazione di cui all'art 13, par. 5, una volta presentate all'EFSA, vengono iscritte nel Registro delle domande, con indicazione della sostanza alimentare e dell'effetto rivendicato. Ad oggi il gruppo di esperti scientifici NDA ha ricevuto 48 richieste, 13 richieste sono state ritirate e 27 pareri scientifici sono stati emessi. La maggior parte delle valutazioni finora concluse dal Panel NDA sulle indicazioni proposte ai sensi dell'art. 13 (5) è stata sfavorevole a causa della debolezza dei dati, che avrebbero dovuto dimostrare il rapporto di causa/effetto tra l'alimento e l'indicazione. Una sola domanda relativa a un'indicazione ai sensi dell'art. 13 (5) è stata valutata dal Panel NDA dell'EFSA positivamente. L'approvazione da parte dell'EFSA di questa indicazione è basata essenzialmente su sette studi relativi a soggetti scelti con grande cura tra uomini e donne di età compresa tra 35 e 70 anni. Questi studi dimostrano in modo consistente una riduzione dell'aggregazione piastrinica a seguito del consumo di concentrato idrosolubile di pomodoro.

¹²GU L 184 del 17.07.1999, pag. 23. Decisione del Consiglio del 28 giugno 1999 recante le modalità per l'esercizio delle competenze di esecuzione conferite alla Commissione

L'elenco delle indicazioni sulla salute ai sensi dell'art. 13 (5) autorizzate e le relative condizioni di applicazione, unitamente all'elenco delle indicazioni sulla salute ai sensi dell'art 13 (5) respinte e il motivo del rigetto, sono consultabili nel Registro comunitario.

3.6 Indicazioni sulla salute ai sensi dell'art. 14 del Regolamento 1924/2006

Ai sensi dell'art. 14 del Reg. 1924/2006, in deroga all'art. 2 (1) della direttiva 2000/13/CE, le indicazioni sulla riduzione dei rischi di malattia e quelle che si riferiscono allo sviluppo e alla salute dei bambini possono essere utilizzate qualora ne sia stato autorizzato, secondo la procedura comunitaria descritta dagli artt. 15-16-17 del Reg. 1924/2006, l'inserimento in un elenco comunitario unitamente a tutte le condizioni necessarie per il proprio impiego.

Un operatore del settore alimentare che intenda utilizzare un'indicazione sulla salute relativa alla riduzione dei rischi di malattia o allo sviluppo e alla salute dei bambini deve presentare un'apposita domanda di autorizzazione all'Autorità nazionale competente di uno Stato Membro. Ai sensi dell'art. 15 del Reg. 1924/2006 e del Reg. (CE) 353/2008 così come modificato dal Reg. 1169/2009, la domanda deve riportare:

- nome e indirizzo del richiedente;
- sostanza nutritiva o di altro tipo, oppure alimento o categoria di alimenti, in riferimento al quale si intende applicare l'indicazione sulla salute e sue caratteristiche particolari;
- copia degli studi, compresi, se del caso, studi indipendenti e soggetti a controllo degli esperti, effettuati relativamente all'indicazione sulla salute, nonché ogni altro materiale disponibile per dimostrare che detta indicazione rispetti i criteri del Regolamento in questione;
- se del caso, un riferimento specifico alle informazioni da considerare protette dalla proprietà industriale, con giustificazione accettabile;

- copia di altri studi scientifici riguardanti l'indicazione sulla salute in esame;
- proposta di formulazione dell'indicazione sulla salute per la quale è richiesta l'autorizzazione, comprese, se del caso, le condizioni di impiego specifiche;
- sintesi della domanda.

L'Autorità nazionale competente:

- rilascia, entro 14 giorni dal ricevimento, la ricevuta della domanda, per iscritto, recante anche la data di ricevimento;
- verifica la validità della domanda e che essa contenga tutti gli elementi previsti dal Reg. 1924/2006 prima di metterla a disposizione dell'EFSA;
- si accerta che l'indicazione sulla salute si riferisca alla riduzione del rischio di malattia o allo sviluppo e alla salute dei bambini;
- informa senza indugio l'EFSA;
- mette a disposizione dell'EFSA, per la valutazione scientifica, la domanda e le eventuali informazioni supplementari fornite dal richiedente.

L'EFSA informa gli altri Stati Membri e la Commissione Europea della domanda ricevuta e mette a loro disposizione la domanda e le eventuali informazioni supplementari fornite dal richiedente e rende pubblica la sintesi della domanda, allegata alla domanda stessa. L'EFSA svolge il suo compito entro un tempo limite di cinque mesi dalla data di ricevimento della domanda valida. Ogniqualvolta l'EFSA chieda al richiedente ulteriori informazioni, detto termine è prorogato sino a due mesi a decorrere dalla data di ricevimento dell'informazione trasmessa dal richiedente. La richiesta dell'EFSA di fornire ulteriori dettagli a corredo della domanda può recare una data di scadenza. Per elaborare il proprio parere, l'EFSA verifica che:

- l'alimento/costituente al quale si intende applicare l'indicazione sia ben caratterizzato;
- l'indicazione sulla salute sia basata su prove scientifiche;

- la formulazione dell'indicazione sulla salute soddisfi i criteri del Reg. 1924/2006.

L'eventuale parere dell'EFSA favorevole al rilascio dell'autorizzazione riporta i seguenti dati:

- nome e indirizzo del richiedente;
- sostanza nutritiva o di altro tipo, oppure alimento o categoria di alimenti, in riferimento a cui sarà fornita l'indicazione e le sue caratteristiche particolari;
- una proposta di formulazione dell'indicazione sulla salute, comprese, se del caso, le condizioni d'impiego specifiche;
- condizioni o restrizioni d'uso dell'alimento e/o una dicitura o avvertenza supplementare che dovrebbe accompagnare l'indicazione sulla salute sull'etichettatura e nella pubblicità.

L'EFSA trasmette il suo parere alla Commissione Europea, agli Stati Membri e al richiedente, allegandovi una relazione nella quale vengono descritti: la propria valutazione dell'indicazione sulla salute, i motivi alla base del parere e le informazioni su cui questo è basato. Il parere dell'EFSA è reso pubblico a norma dell'art. 38 (1) del Regolamento (CE) 178/2002. Il richiedente o altro cittadino può rivolgere osservazioni alla Commissione Europea entro 30 giorni dalla pubblicazione. A norma dell'art. 17 del Reg. 1924/2006, entro due mesi dal ricevimento del parere dell'EFSA, la Commissione Europea presenta al Comitato Permanente per la Catena Alimentare e la Salute degli Animali un progetto di decisione relativo agli elenchi delle indicazioni sulla salute consentite, tenendo conto del parere dell'EFSA, di ogni disposizione pertinente del diritto comunitario e di altri fattori legittimi pertinenti alla questione considerata. Se il progetto non è conforme al parere dell'EFSA, la Commissione motiva le divergenze. La decisione definitiva sulla domanda viene adottata secondo la procedura dell'art. 5 bis, paragrafi da 1 a 4, e dell'art. 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'art. 8 della stessa. Tuttavia, per effetto della modifica del Reg. 1924/2006 introdotta dal Reg. 107/2008, su domanda del richiedente per la tutela dei dati protetti da proprietà industriale, la Commissione può proporre di limitare l'uso dell'indicazione a favore del richiedente

secondo la procedura degli artt. 5 e 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'art. 8 della stessa. In tal caso l'autorizzazione concessa scade dopo 5 anni. La Commissione informa senza indugio il richiedente della decisione adottata e ne pubblica i dettagli nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea.

Le indicazioni sulla salute di cui agli artt. 13 e 14 possono essere utilizzate in osservanza delle condizioni ad esse applicabili da qualsiasi operatore del settore commerciale a meno che il loro uso non sia limitato a norma dell'art. 21 del Reg. 1924/2006 concernente la protezione dei dati. Infatti, ai sensi dell'art. 21, i dati scientifici e le altre informazioni contenuti nella domanda, protetti da proprietà industriale, richiesti a norma dell'articolo 15, paragrafo 3, non possono essere usati a beneficio di un richiedente successivo per un periodo di cinque anni dalla data dell'autorizzazione, a meno che il richiedente successivo non abbia concordato con il richiedente precedente la possibilità di usare tali dati e informazioni.

Infine, ai sensi dell'art. 12 (2), oltre a quanto permesso, per quanto riguarda le indicazioni sulla riduzione dei rischi di malattia, l'etichettatura o, in mancanza di etichettatura, la presentazione o la pubblicità deve recare anche una dicitura indicante che la malattia cui l'indicazione fa riferimento è dovuta a molteplici fattori di rischio e che l'intervento su uno di essi può anche non avere un effetto benefico.

Le richieste di autorizzazione di cui all'art. 14, una volta presentate all'EFSA, vengono pubblicate nel Registro delle domande, con indicazione della sostanza alimentare e dell'effetto rivendicato. Ad oggi il gruppo di esperti scientifici NDA ha ricevuto 268 richieste, 103 richieste sono state ritirate e 69 pareri scientifici sono stati emessi. Di questi 69 pareri:

- 22 sono relativi alle indicazioni sulla riduzione dei rischi di malattia (ai sensi dell'art. 14 (1) (a));
- 47 sono relativi alle indicazioni che si riferiscono allo sviluppo e alla salute dei bambini (ai sensi dell'art. 14 (1) (b)).

Come per le indicazioni sulla salute ai sensi dell'art. 13 (5), anche nel caso delle indicazioni sulla salute di cui all'art. 14 del Reg. 1924/2006 la grande maggioranza

dei pareri dell'EFSA è risultata negativa. Infatti, dei 22 pareri espressi dall'EFSA, in relazione alle indicazioni sulla salute di cui all'art. 14(1) (a), solo 7 hanno avuto un giudizio positivo, mentre per quanto riguarda i 47 pareri espressi dall'EFSA relativi alle indicazioni sulla salute ai sensi dell'art. 14(1) (b) solo 11 hanno avuto un parere positivo.

Le tipologie di indicazioni sulla salute che l'EFSA ha finora ritenuto essere sostenute dall'esistenza di un rapporto di causa/effetto sono state poche. Esse hanno riguardato, in particolare:

- Iodio che contribuisce alla normale crescita dei bambini;
- Ferro che contribuisce al normale sviluppo cognitivo del bambino;
- Fitosteroli e fitostanoli che contribuiscono alla riduzione del livello di LDL-colesterolo ematico;
- Acido alfa- linolenico (ALA) contribuisce allo sviluppo cerebrale del bambino;
- Acido docosaesaenoico (DHA) e acido arachidonico (ARA) contribuiscono allo sviluppo visivo degli infanti;
- Vitamina D/calcio contribuiscono alla normale crescita/sviluppo delle ossa nei bambini;
- Gomme da masticare a base di xilitolo contribuiscono alla riduzione del rischio di carie;
- Alimenti che forniscono il 12% del loro valore calorico in forma di proteine contribuiscono alla crescita e al normale sviluppo delle ossa nei bambini.

L'elenco delle indicazioni sulla salute ai sensi dell'art. 14 autorizzate e le relative condizioni di applicazione, unitamente all'elenco delle indicazioni sulla salute ai sensi dell'art. 14 respinte e il motivo del rigetto, sono consultabili nel Registro comunitario.

3.7 Ritiro della domanda di autorizzazione

Ai sensi dell'art. 7 ter del Regolamento 353/2008, così come modificato dal Regolamento (CE) 1169/2009, la domanda presentata a norma degli articoli 15 o 18 del regolamento (CE) n. 1924/2006 può essere ritirata dal richiedente fino al momento in cui l'EFSA adotta il proprio parere in merito alla stessa. A tal fine deve essere presentata un'apposita richiesta all'Autorità nazionale competente dello Stato Membro alla quale era stata presentata la domanda di autorizzazione della quale si propone il ritiro. L'Autorità nazionale competente informa immediatamente l'EFSA, la Commissione Europea e gli altri Stati Membri del ritiro. Solo il ritiro di una domanda alle condizioni citate mette fine alla procedura.

3.8 Registro comunitario delle indicazioni salutistiche

Ai sensi dell'art. 20 del Reg. 1924/2006, la Commissione Europea è tenuta a istituire e tenere aggiornato il Registro comunitario delle indicazioni nutrizionali e sulla salute dei prodotti alimentari, accessibile al pubblico. Il Registro, disponibile sul sito web della Commissione Europea, contiene:

- Le indicazioni nutrizionali e le relative condizioni di applicazione riportate nell'Allegato al Reg. 1924/2006;
- Le indicazioni sulla salute autorizzate e le relative condizioni di applicazione;
- L'elenco delle indicazioni sulla salute respinte e il motivo del rigetto.

Le indicazioni sulla salute autorizzate sulla base di dati protetti da proprietà industriale sono registrate in un allegato separato del registro, unitamente alla data in cui la Commissione Europea ha autorizzato l'indicazione sulla salute e il nome del richiedente originario che ha ottenuto l'autorizzazione.

Questo Registro, con finalità esclusivamente informative, è attualmente accessibile al seguente sito web della Commissione Europea:

<http://ec.europa.eu/nuhclaims>.

Esso viene sistematicamente aggiornato sulla base delle domande pervenute e delle decisioni assunte dal Comitato Permanente.

Tutte le indicazioni soggette alla valutazione dell'EFSA e all'autorizzazione da parte della Commissione Europea sono inserite nel Registro comunitario per assicurare la massima trasparenza nel merito delle valutazioni svolte e delle decisioni assunte.

La prima sezione del Registro riguarda le indicazioni nutrizionali previste nell'Allegato del Reg. 1924/2006.

Le indicazioni sulla salute e le loro condizioni d'uso sono quelle previste dagli artt. 13(1), 13(3), 13(5), 14(1), 19(2), 21, 24(2) e 28(6) del Reg. 1924/2006 e dalle misure nazionali di cui all'art. 23(3) dello stesso Regolamento.

Le indicazioni sulla salute autorizzate riportate nel Registro comunitario sono:

- sette per quanto riguarda le indicazioni sulla salute relative alla riduzione di un fattore di rischio nello sviluppo di una malattia (art. 14 (1) (a));
- undici per quanto riguarda le indicazioni sulla salute relative allo sviluppo e alla salute dei bambini (art. 14 (1) (b));
- una per quanto riguarda le indicazioni sulla salute diverse da quelle che si riferiscono alla riduzione del rischio di malattia e allo sviluppo e alla salute dei bambini, basate su evidenze scientifiche recenti e/o una richiesta per la protezione della proprietà dei dati (art. 13 (5));
- 222 per quanto riguarda le indicazioni sulla salute diverse da quelle che si riferiscono alla riduzione del rischio di malattia e allo sviluppo e alla salute dei bambini ai sensi dell'art 13 (1).

Per ogni indicazione sulla salute autorizzata o respinta presente nel Registro comunitario, oltre all'indicazione del nutriente, della sostanza, dell'alimento o della categoria di alimenti, alla descrizione dell'indicazione sulla salute e alle condizioni applicabili, sono riportati anche i riferimenti al parere dell'EFSA e al Regolamento della Commissione Europea.

3.9 Preparazione, presentazione e valutazione delle domande di autorizzazione

3.9.1 Guida scientifica e tecnica dell'EFSA

Al fine di assistere i richiedenti nella preparazione e presentazione delle domande di autorizzazione delle indicazioni sulla salute ai sensi degli artt. 13(5) e 14, il Panel NDA dell'EFSA ha adottato, in data 6 luglio 2007, un documento orientativo, intitolato *“Guida scientifica e tecnica per la preparazione e presentazione delle domande di autorizzazione delle indicazioni sulla salute”*[51]. Secondo il summenzionato documento guida, in conformità ai requisiti del Regolamento, la domanda deve contenere quanto segue:

- Informazioni sulle caratteristiche dell'alimento/costituente in riferimento al quale sarà fornita l'indicazione sulla salute (ad esempio la composizione, le caratteristiche chimico-fisiche, i processi di fabbricazione, la stabilità e la biodisponibilità ecc);
- Una proposta di formulazione dell'indicazione sulla salute, comprese, se del caso, le condizioni d'impiego specifiche. Inoltre, devono essere fornite le seguenti informazioni:
 - La popolazione bersaglio per l'indicazione sulla salute oggetto della domanda;
 - Una dicitura rivolta alle persone che dovrebbero evitare di consumare l'alimento/costituente in riferimento al quale sarà fornita l'indicazione sulla salute;
 - La quantità dell'alimento/costituente e le modalità di consumo necessarie per ottenere l'effetto benefico indicato e l'indicazione se tale quantità possa essere ragionevolmente consumata nell'ambito di una dieta equilibrata;
 - Un'avvertenza per i prodotti che potrebbero presentare un rischio per la salute se consumati in quantità eccessive;

- Qualsiasi altra restrizione d’impiego;
 - Indicazioni sulla preparazione e/o sull’utilizzo.
- Tutte le informazioni scientifiche pertinenti identificate (pubblicate e non, a favore o contrarie) che giustificano l’indicazione sulla salute. Sono richiesti dati provenienti da studi sull’uomo che valutano il rapporto tra il consumo dell’alimento/costituente e l’effetto indicato. I dati derivanti da studi su animali o da sistemi modello possono essere inclusi solo come prove di supporto, per esempio per spiegare il meccanismo che sta alla base dell’effetto indicato dell’alimento/costituente;
 - Qualora un qualsiasi dato richiesto non sia fornito è necessario fornire le motivazioni e le giustificazioni;
 - Come previsto dal Reg. 1924/2006, le indicazioni sulla salute devono essere giustificate prendendo in considerazione la totalità dei dati scientifici disponibili, i quali devono dimostrare:
 - In che misura l’effetto indicato dell’alimento/costituente sia rilevante per la salute umana;
 - La presenza di una relazione di causa/effetto tra il consumo dell’alimento/costituente e l’effetto indicato nell’uomo;
 - Che la quantità dell’alimento/costituente necessaria per ottenere l’effetto indicato possa essere ragionevolmente consumata nell’ambito di una dieta equilibrata;
 - Che il gruppo o i gruppi di studio siano rappresentativi della popolazione bersaglio per cui l’indicazione è prevista.

Inoltre, l’EFSA ha prodotto una *“Guida per la fase antecedente la presentazione della domanda per l’autorizzazione delle indicazioni sulla salute in materia di alimenti”*[52] in data 21 dicembre 2007. Questo documento integra la *“Guida scientifica e tecnica per la preparazione e presentazione delle domande di autorizzazione delle indicazioni sulla salute”*, fornendo, con la modalità domanda e risposta, numerosi chiarimenti in materia di aspetti procedurali e amministrativi.

I documenti elaborati dal Panel NDA dell'EFSA hanno costituito la base per il Regolamento (CE) 353/2008 della Commissione del 18 aprile 2008, che stabilisce le regole di attuazione per le domande di autorizzazione delle indicazioni sulla salute ai sensi dell'art. 15 del Reg. 1924/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio.

Rilevante in questo contesto è anche la “Guida all’attuazione del Reg. 1924/2006” [53] adottata dal Comitato Permanente per la Catena Alimentare e la Salute degli Animali. Le tematiche principali di questa guida sono:

- L’interazione del Reg. 1924/2006 con altre normative comunitarie (concernenti alimenti per fini nutrizionali particolari e nuovi alimenti);
- L’uso di indicazioni nutrizionali comparative;
- La classificazione delle indicazioni nutrizionali e sulla salute

Infine, un ulteriore documento sulle domande più frequenti (FAQ), inteso a integrare il documento scientifico e tecnico del Panel NDA dell'EFSA sull'elaborazione e presentazione delle domande di autorizzazione delle indicazioni sulla salute di cui agli artt. 14 e 13(5), è stato pubblicato nel maggio 2009 dal Panel NDA sul sito web dell'EFSA e ha subito successivi aggiornamenti.

3.9.2 Struttura della domanda di autorizzazione delle indicazioni sulla salute di cui agli artt. 13(5) e 14 del Reg. 1924/2006 ¹³

1. DATI AMMINISTRATIVI

1.1 Indice

1.2 Modulo della domanda (documento in allegato alla Guida scientifica e tecnica redatta dall'EFSA)

1.3 Informazioni generali

¹³fonte: The EFSA Journal, 2007, 530, 1-44

- 1.4 Dettagli dell'indicazione (documento in allegato alla Guida scientifica e tecnica redatta dall'EFSA)
- 1.5 Riassunto della domanda
- 1.6 Referenze
- 2. CARATTERISTICHE DELL'ALIMENTO/COSTITUENTE
 - 2.1 Costituente alimentare
 - 2.2 Alimento o categoria di alimenti
 - 2.3 Referenze
- 3. RIASSUNTO GLOBALE DEI DATI SCIENTIFICI
 - 3.1 Riassunto tabulare dei dati relativi agli studi pertinenti identificati (in allegato alla Guida scientifica e tecnica dell'EFSA)
 - 3.2 Riassunto tabulare dei dati dagli studi pertinenti sull'uomo (in allegato alla Guida scientifica e tecnica dell'EFSA)
 - 3.3 Riassunto scritto dei dati dagli studi pertinenti sull'uomo (in allegato alla Guida scientifica e tecnica dell'EFSA)
 - 3.4 Riassunto scritto dei dati dagli studi pertinenti su sistemi non umani
 - 3.5 Conclusioni generali
- 4. CORPO DEI DATI SCIENTIFICI PERTINENTI IDENTIFICATI
 - 4.1 Identificazione dei dati scientifici pertinenti (in allegato alla Guida scientifica e tecnica dell'EFSA)
 - 4.2 Dati pertinenti identificati (in allegato alla Guida scientifica e tecnica dell'EFSA)
- 5. ALLEGATI ALLA DOMANDA
 - 5.1 Glossario/abbreviazioni
 - 5.2 Copie degli articoli/ stampe delle referenze, rassegne
 - 5.3 Rapporti integrati di studi non pubblicati o rassegne non pubblicate
 - 5.4 Altro

3.9.3 Criteri scientifici e tecnici alla base delle valutazioni dell'EFSA

Il ruolo dell'EFSA nello stabilire i criteri per la valutazione delle indicazioni proposte dalle aziende è stato determinato da quanto previsto dal Reg. 1924/2006, secondo il quale le indicazioni sulla salute devono essere autorizzate, ove ricorrano i requisiti, sulla base di una valutazione scientifica di elevato livello e validate prendendo in considerazione la totalità dei dati scientifici disponibili ampiamente accettati.

I quesiti rivolti all'EFSA riguardano in genere se e, in caso affermativo, in che misura:

- L'alimento/costituente sia definito e ben caratterizzato;
- L'effetto asserito come benefico per la salute umana sia effettivamente tale e se di natura nutrizionale o fisiologica;
- Un rapporto di causa/effetto sia stato stabilito tra il consumo dell'alimento/-costituente e l'effetto asserito.

Inoltre, nell'eventualità che sia stata stabilita, sulla base di evidenze scientifiche generalmente accettate e tenendo conto della globalità dei dati scientifici disponibili, per una particolare indicazione una relazione di causa/effetto con il consumo dell'alimento o del costituente, si chiede all'EFSA se:

- La quantità di alimento e/o la modalità di consumo siano adeguati affinché l'effetto asserito possa realizzarsi nell'ambito di una dieta bilanciata;
- La formulazione proposta dell'indicazione rifletta l'evidenza scientifica (è opportuno sottolineare che la valutazione della comprensione da parte del consumatore non è tra i compiti dell'EFSA);
- La formulazione proposta sia conforme con i criteri di uso delle indicazioni specificati nel Reg. 1924/2006;
- Le condizioni d'uso proposte siano appropriate.

Un aspetto molto importante per tutte le valutazioni è verificare, in primo luogo, che l'alimento o il costituente dell'alimento (nutriente o altra sostanza) sia sufficientemente definito e caratterizzato e che l'alimento o il costituente per il quale viene proposta l'indicazione sia lo stesso per il quale viene proposta l'evidenza dell'efficacia.

Per quanto riguarda i prodotti di origine vegetale, l'informazione fornita dovrebbe includere il nome scientifico, la parte della pianta utilizzata e le modalità per l'ottenimento della preparazione e quelle d'uso.

Un aspetto molto problematico si è rivelato quello della caratterizzazione dei batteri e dei lieviti. L'EFSA nel rilevare come numerose indicazioni concernenti batteri e lieviti non potessero essere valutate a causa della mancata caratterizzazione degli stessi, ha adottato e pubblicato i propri criteri per la caratterizzazione di batteri e lieviti. Secondo questo parere, è necessario identificare la specie e caratterizzare, mediante tipizzazione genetica, il ceppo facendo uso di metodi molecolari accettati a livello internazionale. Inoltre, i ceppi dovrebbero essere denominati secondo il Codice internazionale di nomenclatura. Come indicato anche da FAO (Food and Agriculture Organization) e WHO (World Health Organization), i ceppi dovrebbero anche essere depositati in una raccolta riconosciuta a livello internazionale, unitamente al numero di accesso.

Nel caso di prodotti nei quali siano combinati batteri e lieviti, qualora anche un solo batterio o lievito non sia adeguatamente caratterizzato, il Panel NDA ritiene che l'intera combinazione non sia sufficientemente caratterizzata.

Il Panel NDA dell'EFSA non ha prestabilito alcuna formula nel merito del tipo e del numero di studi necessari per sostanziare un'indicazione. Gli studi pertinenti per definire le indicazioni salutistiche sono principalmente quelli condotti sull'uomo con lo specifico alimento/costituente alimentare nelle condizioni d'uso corrispondenti a quelle previste nell'indicazione salutistica e con misurazione dell'effetto attraverso appropriati indicatori su gruppi di popolazione rappresentativi della popolazione bersaglio dell'indicazione. Gli studi sull'uomo sono centrali per le valutazioni dell'EFSA. Gli studi svolti su animali o in vitro possono essere utili per fornire evidenze di supporto all'effetto asserito. Nello svolgere le sue valutazioni, il Panel NDA dell'EFSA deve valutare le diverse evidenze disponibili tenendo conto del ruolo centrale

degli studi sull'uomo e della gerarchia delle evidenze (in primo luogo, quelle derivanti da studi controllati e randomizzati e, in secondo luogo, quelle derivanti da studi osservazionali), della forza di ciascun dato, della coerenza dei dati forniti e la loro plausibilità, nonché della qualità dei dati disponibili.

In linea generale, è preferibile che il campione di popolazione da studiare provenga dalla popolazione generale sana (donne in attesa, anziani, sportivi ecc). L'EFSA decide caso per caso se gli studi su particolari gruppi (per esempio, soggetti affetti da una particolare malattia) diversi da quelli bersaglio dell'indicazione possano essere utilizzati o meno. In generale, l'EFSA ritiene che, nei casi in cui un'indicazione è correlata a una funzione che può essere associata con una malattia, i pazienti affetti dalla malattia in questione non sono un adeguato bersaglio per l'indicazione stessa.

3.9.4 Procedura per l'adozione e modalità di presentazione dei pareri dell'EFSA

I pareri del Panel NDA sono presentati, indipendentemente dalla natura dell'indicazione, secondo il seguente schema:

- Individuazione del corretto campo di applicazione del Reg. 1924/2006 cui fa riferimento la domanda (cioè art. 13(1), "Indicazioni funzionali senza protezione dei dati"; art. 13(5), "Indicazioni funzionali che richiedono protezione dei dati"; art. 14(1) (a) "Indicazioni sulla riduzione del rischio di malattia"; art. 14(1) (b) "Indicazioni sullo sviluppo e salute del bambino")
- Identificazione della natura dell'alimento/ingrediente per il quale si propone l'indicazione e la valutazione dell'adeguatezza della caratterizzazione. L'adeguata caratterizzazione dell'alimento/ingrediente alimentare per il quale si propone un'indicazione sulla salute è uno stadio preliminare alle ulteriori attività dell'EFSA necessarie per l'elaborazione di un parere conclusivo sull'accettabilità dell'indicazione sulla salute. Pertanto, l'inadeguata caratterizzazione dell'alimento/ingrediente alimentare si traduce nell'interruzione della procedura di valutazione, che può riprendere solo qualora i dati necessari a tal fine siano resi disponibili. Nella fase di caratterizzazione è fondamentale:

- Definire e caratterizzare le categorie degli alimenti e dei loro costituenti;
- Accertare che l'alimento/ingrediente per il quale viene richiesta l'indicazione sia lo stesso utilizzato per la produzione della documentazione scientifica di supporto dell'indicazione stessa.

Un esempio di inadeguata caratterizzazione è la dizione “fibre totali”, essendo noto che le fibre dietetiche possono, in base alla loro composizione, esplicare una varietà di effetti fisiologici diversi nell'uomo;

- Superata favorevolmente la fase della caratterizzazione dell'alimento/ingrediente alimentare, si passa alla valutazione della natura dell'effetto asserito e se esso, al di là della dimostrazione da parte del richiedente, sia valido;
- Identificazione degli studi e dei dati resi disponibili dal richiedente (sia pubblicazioni disponibili nella letteratura che studi sperimentali appositamente prodotti per sostenere la domanda);
- Infine, le conclusioni delle valutazioni dell'EFSA sono espresse in conformità alle tre seguenti categorie:
 - Il rapporto di causa/effetto è stato stabilito tra il consumo dell'alimento o del costituente e l'effetto asserito dall'indicazione attraverso sufficiente evidenza conclusiva disponibile sulla base di dati scientifici generalmente accettati;
 - L'evidenza fornita è insufficiente per stabilire un rapporto di causa/effetto tra il consumo dell'alimento o del costituente e l'effetto asserito dall'indicazione. Ciò significa che vi sono alcune evidenze scientifiche ma che esse non sono conclusive a causa di dati scientifici non definitivi o di risultati contraddittori;
 - Il rapporto di causa/ effetto tra il consumo dell'alimento o del costituente e l'effetto asserito dall'indicazione non è stato stabilito. Ciò potrebbe essere il risultato di evidenze scientifiche appena emergenti o di risultati contraddittori.

- Nel caso in cui il rapporto di causa/effetto tra il consumo dell'alimento o dell'ingrediente e l'effetto asserito dall'indicazione sia stato stabilito, l'EFSA valuta se la terminologia utilizzata per formulare l'indicazione riflette a pieno l'evidenza scientifica esistente, gli obiettivi del Reg. 1924/2006 e se è comprensibile. Ove necessario, l'EFSA propone modifiche alla formulazione dell'indicazione. Resta, in ogni caso, durante la procedura di autorizzazione, anche la necessità di valutare la comprensibilità dell'indicazione per i consumatori, non rientrando questo aspetto nella competenza dell'EFSA. Infine, è molto importante che le indicazioni approvate siano riprodotte integralmente e senza alcun frazionamento del testo in diverse parti della confezione o altro veicolo usato per divulgare l'indicazione.

Le procedure per la formulazione dei pareri richiesti all'EFSA prevedono che, in caso l'EFSA, o una delle Autorità nazionali competenti per suo tramite, chieda al richiedente dell'autorizzazione di completare i dettagli della domanda, indicando un termine temporale a provvedere, il termine temporale consentito all'EFSA per fornire il proprio parere sia prorogato fino a due mesi a decorrere dalla data di ricezione dell'informazione richiesta.

Per elaborare il proprio parere, il Panel NDA dell'EFSA verifica che l'indicazione sulla salute sia basata su prove scientifiche e che la formulazione dell'indicazione sulla salute soddisfi i criteri stabiliti dal Regolamento in questione. Il parere finale viene adottato nella riunione plenaria del Panel con la presenza fisica di almeno 2/3 dei membri. I pareri vengono adottati attraverso il consenso della maggioranza dei membri (ciascun membro dispone di un voto).

Il parere favorevole all'autorizzazione dell'indicazione sulla salute riporta i seguenti dettagli:

- Nome e indirizzo del richiedente;
- Sostanza nutritiva o di altro tipo, oppure alimento o categoria di alimenti, in riferimento al quale sarà fornita l'indicazione e le sue caratteristiche particolari;
- Una proposta di formulazione dell'indicazione sulla salute, comprese, se del caso, le condizioni specifiche d'impiego;

- Se applicabili, condizioni o restrizioni d'uso dell'alimento e/o una dicitura o avvertenza supplementare che dovrebbe accompagnare l'indicazione sull'etichetta e nella pubblicità.

L'EFSA trasmette il suo parere alla Commissione Europea, agli stati membri e al richiedente, allegandovi una relazione in cui descrive la propria valutazione dell'indicazione sulla salute e comunica i motivi alla base del parere e le informazioni su cui esso è basato. L'EFSA rende pubblico il parere a norma dell'art. 38 (1) del Reg. 178/2002. Il richiedente o qualsiasi altro cittadino può rivolgere osservazioni sul parere alla Commissione Europea entro 30 giorni dalla pubblicazione. Spetta alla Commissione Europea (DG SANCO) elaborare una proposta nel merito dell'autorizzazione dell'indicazione sulla salute, motivando eventuali differenziazioni dal parere dell'EFSA, e sottoporla per l'approvazione al Comitato Permanente per la Catena Alimentare e la Salute degli Animali.

È bene sottolineare che l'EFSA non ha alcun potere decisionale, infatti, i compiti dell'EFSA riguardano essenzialmente la valutazione e la comunicazione dei suoi pareri. Infatti, i pareri scientifici dell'EFSA rappresentano solo uno stadio intermedio della procedura seguita per l'adozione di una decisione finale, la quale rientra esclusivamente nei poteri della Commissione Europea. Pertanto, per quanto ovviamente rilevanti, i pareri dell'EFSA non sono legalmente vincolanti e il loro impatto sulla decisione finale è importante ma non determinante.

3.10 Misure transitorie

Il Regolamento 1924/2006 prevede una serie di misure transitorie, ormai in gran parte scadute. Tra quelle ancora vigenti vi sono:

- I prodotti recanti denominazioni commerciali o marchi di fabbrica registrati anteriormente all'1 gennaio 2005, che implicano indicazioni nutrizionali o sulla salute non conformi al Regolamento, potranno essere commercializzati fino al 19 gennaio 2022;
- La possibilità di fornire le indicazioni sulla salute di cui all'art. 13 (1) lettera a, fino all'adozione dell'elenco di cui all'art. 13 (3) sotto la responsabilità degli

operatori economici del settore alimentare, purché conformi al Reg. 1924/2006 e alle vigenti disposizioni nazionali applicabili.

Per esempio l'azienda "Danone" gode di quest'ultima misura transitoria per quanto riguarda l'indicazione sulla salute ai sensi dell'art. 13 (1) "*contiene il fermento lattico Bifidus Actiregularis che aiuta a ritrovare la tua naturale regolarità*" associato al prodotto "*Activia*". Questa indicazione, infatti, non è stata autorizzata dalla Commissione Europea, in quanto non rientra nell'elenco di cui all'art. 13 (3). Il periodo transitorio secondo il criterio introdotto dall'art 28(5) del Reg. CE 1924/2006, che va dal 16 maggio 2012 (giorno dell'adozione dell'elenco di cui all'art. 13(3)) al 14 dicembre 2012, serve a consentire lo smaltimento delle ETICHETTE, anziché dei prodotti. Vale a dire che entro il giorno ultimo di tale periodo potranno venire confezionati i prodotti con le etichette "desuete", e tali prodotti potranno liberamente venire commercializzati e circolare sino ad esaurimento scorte. Pertanto, fino a tale data, Danone potrà confezionare prodotti che vantano l'indicazione in questione.

3.11 Difficoltà incontrate nell'attuazione del Regolamento 1924/2006

1. Tra i successi è certamente da ascrivere la procedura di cui agli artt. 13 (5) e 14 che consente, con efficacia e tempestività, di valutare le indicazioni sulla salute e anche di riconoscere il valore innovativo dei dati prodotti dalle aziende del settore a sostegno delle proprie domande di autorizzazione. Anche se rimane elevata la percentuale delle domande respinte per insufficiente caratterizzazione di alcuni prodotti o per inadeguatezza dei dati scientifici disponibili a supporto delle indicazioni proposte, si può ritenere che, attraverso il progressivo chiarimento dei criteri tecnico- scientifici adottati dall'EFSA, perseguito con numerosi documenti prodotti dall'EFSA e incontri con le parti interessate, sia ora possibile guardare con ottimismo agli sviluppi sicuri;
2. Caratterizzata da difficoltà è stata, invece, nonostante l'intenso lavoro svolto dall'EFSA, la procedura di cui all'art. 13(1), relativa alle indicazioni funziona-

li sostenute dai dati trasmessi alla Commissione Europea attraverso gli Stati membri, sia a causa del gran numero di indicazioni trasmesse che del gravoso lavoro necessario per pervenire ad un elenco consolidato da parte della Commissione e degli Stati membri, prima, e allo screening preliminare e alle valutazioni tecnico- scientifiche caso per caso da parte dell'EFSA, successivamente. Tutto ciò non ha permesso di rispettare il termine per l'adozione dell'elenco comunitario previsto dall'art. 13 (3) del Reg. 1924/2006 (31 gennaio 2010).

3. È stata riscontrata una notevole difficoltà, da parte dei richiedenti dell'autorizzazione delle indicazioni, nel fornire adeguate informazioni all'EFSA a sostegno dell'indicazione sulla salute. Ciò si è verificato soprattutto nel caso dei probiotici e dei prodotti botanici. Infatti, nessuna indicazione sulla salute associata ai probiotici e ai prodotti botanici è stata finora autorizzata, soprattutto a causa della mancanza di dati necessari per un'adeguata caratterizzazione della sostanza in esame.

3.12 Prospettive Future

Entro il 19 gennaio 2013, la Commissione presenterà al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione sull'applicazione del Reg. 1924/2006, in particolare per quanto riguarda l'evoluzione del mercato degli alimenti a proposito dei quali sono fornite indicazioni nutrizionali o sulla salute, e sulla comprensione delle indicazioni da parte dei consumatori, corredata, se necessario, di una proposta di modifiche. La relazione comprenderà anche una valutazione dell'impatto del Regolamento sulle scelte alimentari e del suo potenziale impatto sull'obesità e sulle malattie non trasmissibili (come il cancro, il diabete, le malattie cardiovascolari ecc).

Capitolo 4

Analisi dei pareri del Panel NDA dell'EFSA relativi alle indicazioni sulla salute associate ad alcuni latte-fermentati

In questo capitolo verranno analizzate tre opinioni scientifiche del Panel sui prodotti dietetici, l'alimentazione e le allergie (NDA) dell'EFSA relativamente alle indicazioni sulla salute associate a tre diversi latte-fermentati: Danacol[®], Evolus[®] e Actimel[®]. Quindi lo scopo di questa seconda parte dell'elaborato sarà quello di fornire una piccola visuale di come il Panel NDA esprime i propri pareri a proposito di indicazioni sulla salute, nonché quello di vedere qual è stato il parere del Panel NDA dell'EFSA per ognuna delle indicazioni sulla salute associate ai tre latte fermentati e quali sono state le motivazioni alla base del giudizio positivo o negativo.

4.1 I latte-fermentati funzionali

4.1.1 Cos'è un alimento funzionale

Non esiste una definizione universale per quanto riguarda l'alimento funzionale: un alimento può essere considerato "funzionale" se, oltre agli effetti nutrizionali,

esercita anche effetti benefici su una o più funzioni dell'organismo, migliorando lo stato di salute del consumatore e/o riducendo i rischi di malattie¹. Per poter essere oggetto di un claim sulla salute, gli effetti benefici attribuiti all'alimento funzionale devono essere scientificamente dimostrati, ovvero devono essere supportati da studi clinici sull'uomo (quindi non solo studi in vitro) e ovviamente devono essere stati sottoposti alla valutazione dell'EFSA e autorizzati dalla Commissione Europea. Un alimento funzionale può essere:

- un alimento naturale;
- un alimento cui sia stato aggiunto un componente;
- un alimento cui sia stato rimosso un componente;
- un alimento cui la biodisponibilità di uno o più componenti è stata modificata;
- un alimento con le varie combinazioni sopra riportate.

Caratteristica fondamentale degli alimenti funzionali è quella che essi sono e devono rimanere alimenti e non devono quindi mai assumere la qualifica di medicinali, in quanto non hanno effetti terapeutici. Di conseguenza il regolare consumo di un alimento funzionale deve far parte della normale dieta. Un alimento funzionale può dimostrare effetti positivi per tutti i componenti di una popolazione, ma può risultare anche specifico per determinati gruppi di consumatori che presentano particolari esigenze (anziani, bambini, sportivi ecc). Un gruppo di alimenti funzionali molto importante è rappresentato dagli alimenti fermentati funzionali e fra questi emergono i latte-fermentati come lo yogurt, il kefir, il latte-fermentato biogenico, il latte fermentato probiotico, il latte fermentato prebiotico, il latte fermentato arricchito in fitosteroli ecc.

4.1.2 Cos'è un latte fermentato

Il latte fermentato è un prodotto ottenuto per coagulazione del latte, senza sottrazione del siero, per azione esclusiva di microrganismi, caratteristici di ciascun

¹*Latte-fermentati funzionali probiotici: nuove opportunità per il benessere dell'uomo*, prof V.Bottazzi, Direttore Istituto di Microbiologia e Centro Ricerche Biotecnologiche Università Cattolica, Piacenza e Cremona

tipo di latte fermentato, che devono mantenersi vivi e vitali fino al momento del consumo (per tutta la shelf life del prodotto). Lo yogurt, che rappresenta il latte fermentato di più larga diffusione nel mondo, è ottenuto dalla fermentazione di due batteri lattici omofermentanti obbligati: *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* e da *Streptococcus thermophilus*. Nel caso in cui la fermentazione del latte non sia operata dai microrganismi specifici dello yogurt: *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus bulgaricus*, ma da altri microrganismi, anche in associazione con questi, il prodotto assume la generica denominazione di “latte fermentato”. A seguito degli studi sempre più approfonditi effettuati sulla flora batterica gastrointestinale e sulla influenza di questa sul benessere dell’organismo, un posto di rilievo nella panoramica dei lattici fermentati occupano quelli contenenti microrganismi probiotici. Per quanto riguarda la denominazione di tali prodotti si possono distinguere questi due casi:

- la fermentazione viene operata esclusivamente dai due microrganismi specifici dello yogurt e i probiotici vengono addizionati senza che questi esercitino alcuna attività nel prodotto; questo può essere denominato “yogurt con” seguito dal nome del microrganismo probiotico aggiunto;
- i microrganismi probiotici intervengono attivamente nella fase di fermentazione; in questo caso il prodotto deve essere denominato “latte fermentato” a cui si può far seguire il nome del microrganismo probiotico aggiunto.

4.1.3 Batteri lattici e fermentazione lattica

I batteri lattici sono microrganismi sicuri, ovvero sono microrganismi non patogeni o meglio, poiché non si ha mai la certezza assoluta, microrganismi che presentano poche probabilità di causare malattie in soggetti umani. Infatti tutti i batteri lattici, ad eccezione degli Enterococchi, hanno lo stato QPS (presunzione qualificata di sicurezza), una sorta di marchio di sicurezza che l’EFSA attribuisce ai microrganismi che ritiene essere sicuri. Gli Enterococchi non hanno stato QPS in quanto sono aumentate le infezioni ospedaliere in cui c’è la presenza di Enterococchi resistenti alla Vancomicina (antibiotico-resistenza di tipo acquisito). I batteri lattici sono microrganismi necessari per l’ottenimento degli alimenti fermentati, quali: latte fer-

mentati, formaggi, insaccati, olive fermentate, crauti, prodotti da forno, vino ecc. I batteri lattici:

- sono microrganismi gram positivi e, sulla base della composizione percentuale in guanina e citosina del DNA, si collocano nel gruppo “Clostridium ”, in quanto il valore guanina più citosina (G+C) è inferiore al 54%;
- Presentano morfologie differenti, per la maggior parte si tratta di cocci (es. *Streptococcus thermophilus*) e bacilli (es. *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*);
- Non sono mobili in quanto non hanno i flagelli;
- Non sono sporigeni, ovvero non sono in grado di generare quelle strutture di sopravvivenza, chiamate “endospore”, per proteggersi dalle condizioni ambientali avverse.
- Sono acido tolleranti, ovvero sono in grado di crescere a valori di pH anche molto bassi (attorno a 3) perché producono acido lattico (acido organico che abbassa il pH) attraverso il loro metabolismo fermentativo. Questa tolleranza varia da specie a specie. Talvolta sono acidofili, ovvero amano l’ambiente acido;
- La temperatura ottimale di crescita comprende un ampio intervallo. Ci sono batteri lattici: termofili, che hanno una temperatura di crescita ottimale di 55-65°C, come ad esempio il *Lactobacillus helveticus* utilizzato nella produzione del Parmigiano Reggiano e del Grana Padano proprio perché resiste alla temperatura di cottura della cagliata che si aggira attorno a 54-56°C; mesofili, i quali hanno una temperatura ottimale di crescita attorno ai 37°C e sono utilizzati nella produzione di insaccati, burro e formaggi non a pasta cotta; esistono inoltre alcune specie psicrotrofe che hanno la caratteristica di svilupparsi a temperature di refrigerazione (cioè inferiori a 10°C) e di essere spesso responsabili di difetti in alcuni prodotti refrigerati.
- Sono molto esigenti dal punto di vista nutrizionale soprattutto per quanto riguarda amminoacidi e vitamine. Queste esigenze variano a seconda del genere, della specie e del ceppo.

- Sono anaerobi aerotolleranti, con diversi gradi di tolleranza all'ossigeno che variano a seconda del genere, della specie e del ceppo. Sono anaerobi per cui non sanno utilizzare l'ossigeno come accettore finale di elettroni, di conseguenza il loro metabolismo energetico non è rappresentato dalla respirazione aerobica ma dalla fermentazione. Sono però aerotolleranti, ovvero pur non sapendo utilizzare l'ossigeno ne possono tollerare la presenza.

La fermentazione è un processo metabolico anaerobico in cui sia il donatore che l'accettore di elettroni sono sostanze organiche (nel caso della fermentazione lattica il donatore di e^- è il glucosio, mentre l'accettore di e^- è l'acido piruvico). Il NADH prodotto dall'ossidazione di un composto organico non può scaricarsi nella catena di trasporto degli elettroni, in quanto nei batteri lattici è assente. Pertanto, per rigenerare il NAD^+ necessario alla cellula per il proseguimento del processo catabolico, il NADH si riossida a spese di un composto organico intermedio, che funge da accettore di elettroni: la fermentazione è quindi un processo di ossidoriduzione. Nella fermentazione non si ha la completa ossidazione del composto organico di partenza, che viene solo parzialmente trasformato in uno o più prodotti finali per lo più ancora organici, i quali mantengono parte dell'energia del composto iniziale. Pertanto la resa energetica della fermentazione non è paragonabile a quella dei processi respiratori e l'ATP viene generato soltanto per trasferimento di un gruppo fosfato, legato a un intermedio del processo con un legame ad alto contenuto energetico, all'ADP (fosforilazione a livello di substrato). Nei batteri lattici esistono due vie principali di fermentazione degli zuccheri:

- **Fermentazione Omolattica:** è operata dai batteri omofermentanti (*Lactococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Enterococcus*, e alcune specie di *Lactobacillus*). In questa fermentazione è lo stesso piruvato di origine glicolitica a fungere da accettore di elettroni per la riossidazione del NADH, riducendosi così ad acido lattico.
- **Fermentazione Eterolattica:** in questo caso bisogna distinguere due tipologie di batteri lattici eterofermentanti:
 - gli Eterofermentanti facoltativi: fermentano gli esosi attraverso la via omolattica, producendo, quindi, acido lattico come unico prodotto fina-

le, mentre fermentano i pentosi attraverso un'altra via metabolica che si caratterizza per la presenza dell'enzima "fosfochetolasi" che porta all'ottenimento di acido lattico e acido acetico come prodotti finali. Sono eterofermentanti facoltativi alcune specie di *Lactobacillus* (*Lactobacillus sakei*, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei* e *paracasei*).

- gli Eterofermentanti obbligati: non possono ossidare gli esosi attraverso la via della glicolisi, in quanto non possiedono l'enzima "fruttosio 1,6 difosfato aldolasi", ovvero l'enzima che gli permette di scindere il fruttosio 1,6 difosfato nei due triosi fosfato (gliceraldeide 3 fosfato e diidrossiacetone fosfato), quindi non possono seguire la via omofermentante classica e fermentano il glucosio attraverso la via dei "Pentoso fosfati" attraverso la quale dall'ossidazione del glucosio si ottengono come prodotti finali acido lattico, CO_2 , acido acetico o etanolo. Sono eterofermentati obbligati i generi: *Weissella*, *Leuconostoc*, *Oenococcus* e alcune specie di *Lactobacillus* (es. *L. sanfranciscensis*).

Di seguito verranno analizzate le opinioni scientifiche redatte dal Panel NDA dell'EFSA relative alle indicazioni sulla salute associate ad alcuni lattici fermentati funzionali per vedere quali di questi possono effettivamente godere del claim sulla salute a cui fanno riferimento. Per alcuni di questi, il gruppo di esperti ha espresso un giudizio favorevole, per altri il giudizio è stato negativo, per altri ancora non esiste un'opinione scientifica a causa della mancata presentazione della domanda oppure a causa del ritiro della domanda prima che il Panel potesse esprimere un giudizio.

4.2 Danacol[®] e Colesterolo nel sangue

4.2.1 Cos'è Danacol[®]

Danacol[®] (marchio registrato di proprietà dell'azienda Danone) è un prodotto a base di latte fermentato (la fermentazione avviene ad opera dei batteri lattici dello yoghurt: *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*)

a basso contenuto di grassi (infatti viene preparato con latte scremato), al quale sono stati aggiunti steroli e stanoli vegetali (fitosteroli). Danacol[®] è disponibile commercialmente sia sottoforma di bevanda che come yoghurt al cucchiaino.

4.2.2 Fitosteroli e il loro effetto ipocolesterolemizzante

I “fitosteroli” o “steroli vegetali” sono lipidi di origine vegetale. Essi hanno una struttura analoga a quella del colesterolo costituita da quattro anelli condensati (tre a sei atomi di carbonio e uno a cinque atomi di carbonio) e da una lunga catena laterale flessibile in corrispondenza dell’atomo di carbonio C-17. Presentano una caratteristica funzione alcolica in posizione tre sull’anello A. Dal colesterolo differiscono per la presenza di gruppi metilici o etilici nella catena laterale in corrispondenza del carbonio C-24. Nei vegetali sono presenti anche steroli saturi, denominati stanoli, che sono caratterizzati dall’assenza del doppio legame in posizione Δ -5 sull’anello sterolico e sono meno abbondanti in natura dei corrispondenti insaturi. Nella dizione comune il termine fitosteroli viene solitamente utilizzato per indicare complessivamente steroli e stanoli. I fitosteroli non possono essere sintetizzati per via endogena nell’uomo e derivano quindi esclusivamente dalla dieta. Sebbene siano stati identificati più di 250 fitosteroli diversi, i più comuni sono il sitosterolo, il campesterolo e lo stigmasterolo.

Gli alimenti con il maggior contenuto di steroli vegetali sono gli oli vegetali, seguiti dalla frutta a guscio e da cereali e loro derivati. Tra i vegetali i contenuti più elevati si riscontrano in broccoli, cavolini di Bruxelles, cavolfiori, olive verdi e nere.

Le proprietà ipocolesterolemizzanti dei fitosteroli hanno suscitato, negli ultimi anni, un crescente interesse sia da parte della comunità scientifica che dei consumatori, portando all’aumento di preparazioni commerciali specifiche. I fitosteroli e i fitostanoli esplicano le loro funzioni a livello del tratto gastrointestinale, dove numerosi meccanismi concorrono alla riduzione complessiva dell’assorbimento intestinale del colesterolo. L’efficacia dei fitosteroli e dei fitostanoli nell’abbassare i livelli di colesterolo LDL è duratura se gli alimenti arricchiti vengono consumati con regolarità nel tempo. L’effetto di diminuzione del colesterolo non è dovuto soltanto

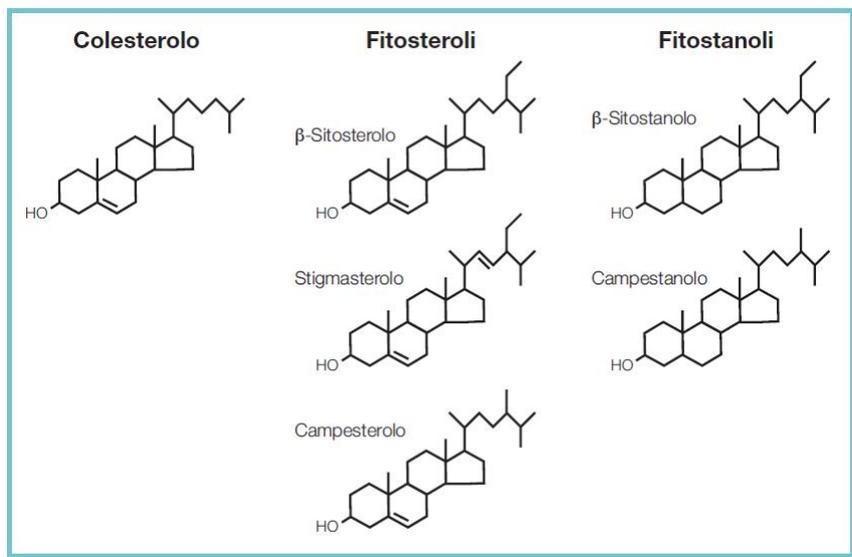


Figura 4.1: Struttura chimica di colesterolo e dei più comuni fitosteroli e fitostanoli, fonte: [26]

all'assunzione di alimenti arricchiti in fitosteroli/fitostanoli, ma si accompagna ad una dieta a basso contenuto di lipidi e ad uno stile di vita sano. Fitosteroli, esteri di fitosterolo, fitostanoli e esteri di fitostanolo vengono addizionati soprattutto ai latticini come latte, yogurt, in cui la materia grassa viene ridotta. Inizialmente i fitosteroli/fitostanoli venivano incorporati nel burro, nelle margarine e nelle salse di condimento, ma appare evidente che l'utilizzo di questi prodotti ad alto contenuto in grassi mal si concilia con un regime dietetico finalizzato alla riduzione dei livelli di colesterolo. Per questo motivo sono stati preferiti alimenti a basso contenuto di grassi, come il latte parzialmente scremato e lo yogurt, ma anche bevande a base di latte, bevande a base di soia e pane di segale. Studi clinici, infatti, evidenziano che i fitosteroli, per risultare efficaci, non debbono essere necessariamente veicolati da alimenti ad alto contenuto di grassi.

Il colesterolo è il più importante lipide steroideo del nostro organismo. È un componente fondamentale delle membrane biologiche nonché precursore di tutti gli ormoni steroidei (come il testosterone e gli estrogeni), dei sali biliari e della vitamina D. Il colesterolo oltre ad essere assunto con la dieta (colesterolo esogeno) viene sintetizzato dall'organismo nel fegato (colesterolo endogeno) in quanto il colesterolo è un

componente importante delle membrane cellulari. In entrambi i casi, il colesterolo (alimentare e di sintesi) viene esterificato con una molecola di acido grasso nel fegato prima di essere trasportato ai tessuti extraepatici. L'esterificazione rende la molecola di colesterolo ancora più lipofila e adatta alla conservazione e al trasporto tramite lipoproteine plasmatiche. Il colesterolo, sia esogeno che endogeno, viene trasportato nel sangue sottoforma di particella lipoproteica. Si tratta di globuli di grasso circondati da lipidi più polari (fosfolipidi) e proteine che rendono le particelle solubili nel plasma. Tutte le lipoproteine sono sintetizzate e secrete dal fegato e dall'intestino. Le particelle lipoproteiche sono classificate essenzialmente in funzione della loro densità (la densità aumenta con l'aumentare del contenuto in proteine): VLDL (*Very low density lipoprotein*), IDL (*Intermediate density lipoprotein*), LDL (*Low density lipoprotein*), HDL (*High density lipoprotein*). Le LDL sono i principali trasportatori plasmatici di colesterolo ai tessuti extraepatici, mentre, le HDL, secrete dal fegato, svolgono un ruolo inverso: legano il colesterolo rilasciato nel plasma e lo riportano al fegato dove avviene il catabolismo. Elevate concentrazioni plasmatiche di colesterolo (ipercolesterolemia), derivante sia da fonti endogene che dall'alimentazione, possono causare patologie anche letali, a causa della formazione di placche aterosclerotiche nelle arterie dell'organismo (aterosclerosi). L'eccesso di colesterolo è presente sotto forma di LDL. Al contrario, le HDL, implicate nel trasporto inverso del colesterolo, svolgono un ruolo protettivo. Pertanto, il rapporto LDL/HDL può essere utilizzato per valutare la suscettibilità allo sviluppo di patologie vascolari come l'aterosclerosi.

4.2.3 Parere sulla fondatezza scientifica di un'indicazione sulla salute relativa ad un latte fermentato a basso contenuto di grasso (Danacol[®]) arricchito con steroli/stanoli vegetali e l'abbassamento/ riduzione del colesterolo nel sangue e riduzione del rischio di malattie coronariche ai sensi dell'articolo 14 del Regolamento (CE) n.1924/2006 ²

In seguito alla domanda di “Danone Francia”, presentata ai sensi dell'art. 14 del Reg. 1924/2006 tramite l'Autorità competente della Francia, è stato chiesto, al gruppo di esperti scientifici sui prodotti dietetici, l'alimentazione e le allergie (Panel NDA) dell'EFSA, di esprimere un parere sulla fondatezza scientifica dell'indicazione sulla salute associata ai “fitosteroli” e “l'abbassamento/riduzione del colesterolo nel sangue e riduzione del rischio di malattia coronarica”. La domanda riguarda un'indicazione sulla salute che fa riferimento alla riduzione di un rischio di malattia ai sensi dell'art. 14 (1) (a) e include una richiesta per la protezione della proprietà dei dati ai sensi dell'art. 21 del Reg. 1924/2006.

Informazioni contenute nella domanda di richiesta di autorizzazione dell'indicazione sulla salute

Ai sensi dell'art. 15 del Regolamento 1924/2006, il richiedente dell'indicazione sulla salute ha riportato nella domanda di autorizzazione le seguenti informazioni:

1. Nome e indirizzo del richiedente : Danone Francia – 150 bd Victor Hugo, 93589 Saint-Ouen Cedex.
2. Informazioni sull'alimento/costituente in riferimento al quale si intende applicare l'indicazione sulla salute e sue caratteristiche particolari: l'oggetto dell'indicazione proposta è un prodotto a base di latte fermentato a basso contenuto di grasso (bevanda o prodotto al cucchiaino) (Danacol[®]) arricchito con steroli/stanoli vegetali (fitosteroli). Gli ingredienti attivi, gli esteri di fitosterolo,

²The EFSA Journal (2009) 1177, 1-12

sono lipidi di origine vegetale e sono una miscela di β -sitosterolo $\leq 80\%$, campesterolo $\leq 40\%$, stigmasterolo $\leq 30\%$, β -sitostanolo $\leq 15\%$, campestanolo $\leq 5\%$, brassicasterolo $\leq 3\%$ e altri fitosteroli $\leq 3\%$. I fitosteroli sono esterificati con acidi grassi di origine vegetale. Dati provenienti da studi pubblicati su Danacol[®] indicano un contenuto di circa 75-80% di β -sitosterolo e 8,4- 10% di campesterolo.

3. Rapporto con la salute indicato dal richiedente: Danacol[®] contiene fitosteroli che riducono il colesterolo LDL, un riconosciuto fattore di rischio di malattia coronarica. La malattia coronarica è un'importante causa di mortalità.
4. Proposta di formulazione dell'indicazione sulla salute: Danacol[®] riduce il colesterolo LDL del 10% in 3 settimane, e la riduzione viene mantenuta con un consumo giornaliero. Il colesterolo alto nel sangue è uno dei principali fattori di rischio dello sviluppo di malattia coronarica.
5. Condizioni d'impiego proposte dal richiedente:
 - La popolazione bersaglio per l'indicazione sulla salute è rappresentata dagli adulti con un lieve aumento della concentrazione di colesterolo LDL nel sangue che hanno bisogno di ridurre il livello della loro colesterolemia.
 - Il prodotto deve essere consumato in modo da fornire 1,6 g di fitosteroli al giorno.
 - Il contenuto di fitosteroli nel Danacol[®] può essere di 1,6 g o 0,8 g per porzione. A partire dalla data di presentazione della presente domanda, i prodotti esistenti sul mercato europeo contengono 1,6 g di fitosteroli per porzione (bevanda o al cucchiaino), tranne in Francia, dove il prodotto al cucchiaino contiene 0,8 g per porzione. In quest'ultimo caso, la raccomandazione è, quindi, quella di consumarne due porzioni al giorno per ottenere 1,6 g di fitosteroli al giorno. Si raccomanda che il consumo di Danacol[®] dovrebbe tener conto dell' assunzione di altri alimenti arricchiti con fitosteroli. Per evitare un aumento del colesterolo, le persone dovrebbero consumare il prodotto arricchito con steroli vegetali quotidianamente e dovrebbero continuare a consumarlo nel tempo.

- Il prodotto potrebbe non essere adatto per le donne in gravidanza o in allattamento e per i bambini di età inferiore ai cinque anni. I pazienti che seguono un trattamento ipocolesterolemizzante devono consumare il prodotto solo sotto controllo medico.
6. Indicazioni simili, proposte/autorizzate da altri soggetti: Il richiedente ha fornito delle lettere di approvazione che indicano che il Brasile e la Joint Health Claim Initiative del Regno Unito hanno approvato le indicazioni su Danacol[®] e l'abbassamento del colesterolo.
7. Tutte le informazioni scientifiche pertinenti identificate (pubblicate e non): La domanda contiene 23 pubblicazioni: 19 studi clinici controllati, uno studio clinico non controllato e 3 meta-analisi riguardanti l'effetto dei fitosteroli sulla riduzione del colesterolo LDL. Inoltre, il richiedente ha presentato due meta-analisi non pubblicate.

Valutazioni del Panel NDA

Sulla base delle informazioni fornite dal richiedente, il Panel NDA dell'EFSA, per elaborare il proprio parere, ha verificato se :

- l'alimento/costituente al quale si intende applicare l'indicazione sia stato ben caratterizzato;
- l'effetto indicato sia benefico per la salute umana;
- l'indicazione sulla salute sia basata su prove scientifiche in grado di dimostrare:
 - in che misura l'effetto indicato dell'alimento/costituente sia rilevante per la salute umana;
 - la presenza di una relazione di causa/effetto tra il consumo dell'alimento/costituente e l'effetto indicato nell'uomo;
 - che la quantità dell'alimento/costituente necessaria per ottenere l'effetto indicato possa essere ragionevolmente consumata nell'ambito di una dieta equilibrata;

- che il gruppo o i gruppi di studio siano rappresentativi della popolazione bersaglio per cui l’indicazione è prevista;
 - la formulazione dell’indicazione sulla salute soddisfi i criteri del Reg. 1924/2006;
 - le condizioni d’uso proposte siano appropriate.
1. **Caratterizzazione dell’alimento/costituente:** I prodotti Danacol[®] sono commercializzati come yoghurts da bere e al cucchiaino. 100 g (= 1 porzione) di yogurt da bere contengono 0,6 g di grassi e 1,6 g di fitosteroli. La versione al cucchiaino contiene, invece, 0,3 g di grassi per 100 g di prodotto. Nel mercato europeo, una porzione dello yogurt al cucchiaino (125 g) contiene 1,6 g di fitosteroli, tranne in Francia dove una porzione (125 g) contiene 0,8 g di fitosteroli. Gli ingredienti attivi, gli esteri di fitosterolo, sono lipidi di origine vegetale e sono una miscela di β - sitosterolo $\leq 80\%$, campesterolo $\leq 40\%$, stigmasterolo $\leq 30\%$, β - sitostanolo $\leq 15\%$, campestanolo $\leq 5\%$, brassicasterolo $\leq 3\%$ e altri fitosteroli $\leq 3\%$. I fitosteroli sono esterificati con acidi grassi di origine vegetale. Dati provenienti da studi pubblicati su Danacol[®] indicano un contenuto di circa 75-80% di β - sitosterolo e 8,4- 10% di campesterolo. Il Panel NDA ritiene che l’effetto indicato è attribuito a fitosteroli aggiunti ad uno yogurt magro. In questo parere, il termine “fitosteroli” si riferisce ad una miscela di steroli e stanoli vegetali che sono oggetto della domanda, e le quantità di fitosteroli sono espresse per i fitosteroli liberi (vale a dire non esterificati). Sulla base delle informazioni fornite dal richiedente, **il Panel NDA ritiene che i fitosteroli per i quali si propone l’indicazione sulla salute sono stati sufficientemente caratterizzati.**
 2. **Importanza dell’effetto indicato per la salute umana:** L’effetto indicato è: “riduce il colesterolo LDL, un riconosciuto fattore di rischio di malattia coronarica”. La popolazione bersaglio sono gli adulti con lieve aumento della concentrazione del colesterolo LDL nel sangue. La malattia coronarica è la principale causa di mortalità nelle popolazioni europee, (Pedersen et al., 2005). Un’elevata concentrazione di colesterolo nel sangue è un importante fattore di rischio di sviluppo di malattie coronariche (WHO, 2002b). È stato

dimostrato che il livello di colesterolo nel sangue può essere abbassato da farmaci e da cambiamenti nella dieta e nello stile di vita (Denke, 2005; Gordon, 2000; Katan, et al., 2003; Law, 2000; Ornish et al., 1998; van Horn et al., 2008). **Il gruppo di esperti ritiene che l'effetto indicato di riduzione del colesterolo LDL è benefico per la salute umana riducendo il rischio di malattia coronarica.**

3. **Fondatezza scientifica dell'effetto indicato:** L'esame dei dati sull'uomo apportati dalla domanda è stato esaustivo. Sono stati identificati e inclusi nella domanda dati pertinenti. La domanda contiene 23 pubblicazioni: 19 studi clinici controllati, uno studio clinico non controllato, e tre meta-analisi che provano l'efficacia dei fitosteroli sulla riduzione del colesterolo LDL nel sangue. Inoltre, il richiedente ha presentato due meta analisi non pubblicate, una di queste comprende tre studi clinici condotti direttamente su Danacol[®]. Di seguito verranno descritte le tre meta analisi pubblicate, ovvero presenti in bibliografia, e una meta analisi inedita, che provano l'efficacia degli steroli vegetali, aggiunti ad alimenti diversi da Danacol[®], sulla riduzione del colesterolo nel sangue:

- In una meta-analisi pubblicata, che prende in esame 14 studi clinici, Law (2000) ha concluso che 2 g di steroli vegetali o stanoli vegetali aggiunti alla margarina determinano una riduzione media del colesterolo LDL del 14% o di 0.54 mmol/L (95 % CI: 0.46 – 0.63 mmol/L). Uno degli studi inclusi nella meta-analisi di Law (2000), è stato svolto in doppio-cieco, controllato con placebo e randomizzato, ed è durato oltre 3,5 settimane, in questo studio (tenendo conto anche dei pazienti a cui era stato somministrato un placebo) la riduzione media del colesterolo LDL è stata di 0.26 mmol/L (95% CI: 0.15 – 0.36 mmol/L) in 80 soggetti che hanno assunto 1,6 g di fitosteroli al giorno, corrispondente ad una riduzione dell'8,5% se si considerano i livelli di colesterolo LDL iniziali dei soggetti (Hendriks et al., 1999).
- Una meta analisi che prende in esame 41 studi clinici (Katan et al., 2003) ha dimostrato che un apporto di 1.5 – 1.9 g/ al giorno e di 2 – 2.4 g/al

giorno di fitosteroli aggiunti ad alimenti differenti riduce i livelli di colesterolo LDL del 8.5% (95% CI: 7.0 – 10.1) e del 8.9% (95% CI: 7.4 – 10.5) rispettivamente. In questa meta analisi è emerso che l'effetto di abbassamento del colesterolo LDL con un intervento dietetico con fitosteroli comincia ad essere evidente con dosi di circa 2 g al giorno, e tale effetto si accentua di poco con dosi superiori a 2,5 grammi al giorno, quindi non si riscontrano significativi effetti aggiuntivi a dosaggi superiori a 2,5 g al giorno.

- Chen e altri (2005) inclusero 23 studi nella loro meta analisi con una dose media di 2 g di fitosteroli aggiunti il più delle volte alla margarina. La riduzione media di colesterolo LDL (tenendo conto anche dei soggetti a cui era stato somministrato un placebo) fu dell'8,7% (gruppo sotto trattamento: riduzione 11%, gruppo placebo: riduzione 2,3%).
- Il richiedente ha anche fornito una meta analisi inedita riferita a 43 interventi controllati (Ashwell, 2004). La meta analisi include interventi con dosaggi nell'intervallo tra 0.45 g – 9 g di fitosteroli al giorno. Nella maggior parte degli interventi l'assunzione giornaliera era tra 1,5 e 3.2 g al giorno. Questa meta analisi ha evidenziato una riduzione media dell'8% dei livelli di colesterolo LDL nel sangue attraverso l'assunzione di fitosteroli aggiunti a varie matrici alimentari (principalmente oli vegetali, grassi da spalmare e prodotti lattiero- caseari con diverso contenuto di grassi).

La domanda contiene anche 3 studi clinici non pubblicati realizzati direttamente su Danacol[®] per poter confermare i risultati positivi direttamente sul prodotto che il consumatore trova al supermercato. Tutti e tre gli studi sono stati effettuati in più centri indipendenti (multicentrico), con una metodologia in cui né i soggetti né i ricercatori sapevano a chi veniva somministrato il prodotto Danacol[®] o il prodotto di controllo (doppio cieco) e in cui la formazione dei due gruppi è stata affidata al caso (randomizzato). Gli studi clinici su Danacol[®] sono stati realizzati in 3 paesi europei: Francia (Hansel et al., 2007) Spagna (Plana et al., 2007) e Italia (Mannarino et al. 2008). Tra questi, due studi fanno riferimento al latte fermentato magro da bere con 1,6 g di fitosteroli (Mannarino et al, 2008; Plana et al., 2007) e uno fa riferimento al

latte fermentato magro al cucchiaino arricchito con 1.6 g di fitosteroli (Hansel et al., 2007).

- Lo studio condotto in Italia, di Mannarino et al., 2008, è il più recente dei tre studi. Questo studio è stato realizzato in 7 centri ospedalieri per 6 settimane su 116 soggetti adulti ipercolesterolemici (di età compresa tra 20 e 75 anni). I soggetti sono stati divisi in due gruppi: ad un gruppo è stato chiesto di consumare 100 ml del latte fermentato magro arricchito con 1,6 g di steroli vegetali (Danacol[®]), mentre all'altro gruppo è stato chiesto di consumare un latte fermentato di controllo, quindi privo di steroli vegetali (placebo). Il prodotto è stato consumato durante un pasto principale (pranzo o cena). A tutti i soggetti è stata consigliata una dieta varia ed equilibrata; durante lo studio è stata anche controllata l'adesione all'alimentazione. Secondo questo studio, fornito dal richiedente, l'abbassamento del colesterolo LDL dopo tre settimane è stato del 7,91% (95% CI: 5.25- 13,63), tale riduzione giunse a un valore di 9,44% (95% CI: 3.90- 11.92) dopo le tre settimane successive alla prima rilevazione, quindi dopo 6 settimane. Questi valori sono stati calcolati tenendo conto anche dell'abbassamento del colesterolo LDL nei pazienti trattati con placebo.
- Lo studio condotto in Spagna, di Plana et al., 2007, è stato realizzato in 6 centri ospedalieri, per 6 settimane su 84 soggetti adulti ipercolesterolemici (di età compresa tra 18 e 75 anni). Anche in questo caso i soggetti sono stati divisi in due gruppi: ad un gruppo è stato chiesto di consumare 100 ml del latte fermentato magro arricchito con 1,6 g di steroli vegetali (Danacol[®]), mentre all'altro gruppo è stato chiesto di consumare un latte fermentato di controllo, quindi privo di steroli vegetali (placebo), dopo pranzo. Dopo 3 settimane di intervento (tenendo conto anche dei pazienti trattati con placebo) la riduzione del colesterolo LDL è stata del 12,2% ed è poi diminuito ulteriormente del 10,6% dopo le tre settimane successive alla prima rilevazione, quindi dopo 6 settimane. Quindi in questo studio la riduzione media del colesterolo LDL è stata di oltre il 10%.

- Lo studio condotto in Francia, di Hansel et al., 2007, è stato realizzato in cinque centri ospedalieri, per sei settimane su 194 soggetti ipercolesterolemici (di età compresa tra 18 e 75 anni). I soggetti sono stati divisi, anche in questo studio, in due gruppi in modo casuale: ad un gruppo sono state somministrate due porzioni da 125 g l'una del latte fermentato magro al cucchiaio arricchite ognuna con 0,8 g di fitosteroli, consumate nello stesso pasto. Dopo 3 settimane di intervento (tenendo conto anche dei pazienti trattati con placebo) la riduzione del colesterolo LDL è stata del 9,5% ed è poi diminuito ulteriormente del 7,8% dopo le tre settimane successive alla prima rilevazione, quindi dopo 6 settimane.

Questi tre studi clinici hanno dimostrato l'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli aggiunti a Danacol[®], facendo riferimento alla dose efficace per raggiungere tale effetto (1,6 g di fitosteroli), alla frequenza giornaliera delle somministrazioni (una volta al giorno, in concomitanza con uno dei pasti principali) e all'alimento scelto come veicolo (latte fermentato a basso contenuto di grassi).

Sulla base dei dati presentati, il gruppo di esperti ritiene che può essere raggiunto un significativo effetto di abbassamento del colesterolo attraverso il consumo di una dose giornaliera di 1,6 g di fitosteroli aggiunti a dei prodotti a base di latte fermentato a basso contenuto di grassi. La dimensione dell'effetto è paragonabile a quella di stanoli e steroli vegetali aggiunti ad alimenti, come la margarina spalmabile, maionese, condimenti per insalate, e prodotti lattiero-caseari come latte, yoghurt e formaggi, secondo quanto discusso nel parere dell'EFSA su steroli/stanoli vegetali e l'abbassamento/riduzione del colesterolo LDL nel sangue (EFSA, 2009). Il gruppo di esperti dell'EFSA ha concluso che con un'assunzione giornaliera di 1,5-2,4 g di steroli/stanoli vegetali aggiunti ad alimenti quali margarine spalmabili, prodotti lattiero-caseari, maionese e salse da insalata si può ottenere una riduzione media del colesterolo LDL compresa tra il 7 ed il 10,5% e che tale riduzione è significativa per l'abbassamento del rischio di malattie coronariche. L'Autorità ha inoltre segnalato che l'abbassamento del livello di colesterolo LDL nel sangue avviene di norma entro 2-3

settimane e può essere mantenuto grazie all'assunzione continuata nel tempo di steroli/stanoli vegetali.

Il gruppo di esperti ha concluso che il rapporto di causa ed effetto è stato stabilito tra il consumo giornaliero di 1,6 g di fitosteroli e l'abbassamento del colesterolo LDL.

4. **Commenti del Panel NDA sulla formulazione proposta:** Tenendo conto delle prove scientifiche presentate, il gruppo di esperti ritiene che la seguente formulazione rifletta l'evidenza scientifica: "È stato dimostrato che i fitosteroli riducono il colesterolo nel sangue. L'ipercolesterolemia costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiache coronariche."

5. **Condizioni e restrizioni d'uso:**

- Il gruppo di esperti raccomanda che i fitosteroli devono essere consumati solo da persone che ne hanno bisogno e vogliono abbassare il loro colesterolo nel sangue.
- I fitosteroli possono non essere nutrizionalmente adatti per le donne in gravidanza e in allattamento e per i bambini di età inferiore ai cinque anni. I pazienti che seguono un trattamento ipocolesterolemizzante devono consumare i prodotti addizionati di fitosteroli solo sotto controllo medico.
- Una significativa riduzione del colesterolo LDL può essere raggiunta con una dose giornaliera di 1.6 g di fitosteroli aggiunti a Danacol[®].
- L'assunzione del prodotto va prevista nel quadro di una dieta varia e bilanciata e di uno stile di vita sano (aumento del consumo di alimenti vegetali ricchi di fibra, riduzione dell'assunzione di grassi saturi da cibi di origine animale ed attività fisica costante).
- Per quanto riguarda le condizioni d'uso specifiche, si suggerisce che le disposizioni sull'etichettatura indicate nel Regolamento della Commissione

(CE) n. 608/2004³ continuano ad essere applicate. In particolare questo Regolamento fa riferimento al parere del Comitato scientifico dell'alimentazione umana "sugli effetti a lungo termine dell'assunzione di livelli elevati di fitosteroli di diversa origine alimentare, con particolare attenzione agli effetti sul beta- carotene", nel quale il Comitato ha anche indicato che non vi sono prove di maggiori benefici associati ad un'assunzione superiore ai 3 g/die e che un'assunzione elevata potrebbe causare effetti indesiderati; ha pertanto indicato che è prudente evitare un'assunzione di steroli vegetali superiore ai 3 g/die. Secondo tale Regolamento, fatti salvi gli altri requisiti in materia di etichettatura dei prodotti alimentari previsti dalla legislazione comunitaria o nazionale, l'etichettatura di prodotti o ingredienti alimentari addizionati di fitosteroli, esteri di fitosterolo, fitostanoli o esteri di fitostanolo deve contenere le seguenti informazioni:

- (a) Nello stesso campo della denominazione di vendita del prodotto deve figurare, in modo ben visibile e leggibile, la seguente dicitura: addizionato di steroli vegetali/stanoli vegetali;
- (b) Il tenore di fitosteroli, esteri di fitosterolo, fitostanoli o esteri di fitostanolo aggiunti (espresso in% o in grammi di steroli vegetali/stanoli vegetali liberi in 100 g o 100 ml di prodotto alimentare) va dichiarato nell'elenco degli ingredienti;
- (c) Occorre specificare che il prodotto è destinato esclusivamente alle persone che intendono ridurre i livelli di colesterolo nel sangue;
- (d) Occorre indicare che i pazienti che seguono un trattamento ipocolesterolemizzante devono consumare il prodotto solo sotto controllo medico;
- (e) Occorre dichiarare in modo ben visibile e leggibile che il prodotto potrebbe risultare inadeguato dal punto di vista nutrizionale per le donne in gravidanza, le donne che allattano e i bambini di età inferiore a 5 anni;

³Gazzetta ufficiale n. L 097 del 01/04/2004 pag. 0044 - 0045. **Regolamento (CE) n. 608/2004 della Commissione, del 31 marzo 2004, relativo all'etichettatura di prodotti e ingredienti alimentari addizionati di fitosteroli, esteri di fitosterolo, fitostanoli e/o esteri di fitostanolo.**

- (f) Il prodotto deve altresì recare l'indicazione che la sua assunzione va prevista nel quadro di una dieta varia e bilanciata, che comporti il consumo regolare di frutta e verdura così da contribuire a mantenere i livelli di carotenoidi;
- (g) Occorre indicare che va evitato il consumo di oltre 3 g/giorno di steroli vegetali/stanoli vegetali aggiunti;
- (h) La porzione del prodotto alimentare o dell'ingrediente alimentare interessato va definita (di preferenza in g o ml), con un'indicazione del tenore di steroli/stanoli vegetali di ogni porzione.

Ai fini dell'etichettatura il fitosterolo, l'estere di fitosterolo, il fitostanolo e l'estere di fitostanolo vengono designati rispettivamente con i termini sterolo vegetale, estere di sterolo vegetale, stanolo vegetale e estere di stanolo vegetale o eventualmente con le rispettive forme plurali per facilitarne la comprensione da parte dei consumatori (art. 2 del Reg. della Commissione n. 608/2004).

Conclusioni:

Riassumendo, il gruppo di esperti conclude che:

1. I fitosteroli per i quali si propone l'indicazione sulla salute sono stati sufficientemente caratterizzati.
2. L'effetto indicato di riduzione del colesterolo LDL è benefico per la salute umana riducendo il rischio di malattia coronarica.
3. Il gruppo di esperti ritiene che può essere raggiunto un significativo effetto di abbassamento del colesterolo attraverso il consumo di una dose giornaliera di 1,6 g di fitosteroli aggiunti a dei prodotti a base di latte fermentato a basso contenuto di grassi. La dimensione dell'effetto è paragonabile a quella di stanoli e steroli vegetali aggiunti ad alimenti, come la margarina spalmabile, maionese, condimenti per insalate, e prodotti lattiero- caseari come latte, yoghurt e formaggi, secondo quanto discusso nel parere dell'EFSA su steroli/stanoli vegetali e l'abbassamento/riduzione del colesterolo LDL nel sangue (EFSA, 2009). Il gruppo di esperti dell'EFSA ha concluso che con un'assunzione giornaliera di 1,5-2,4 g di steroli/stanoli vegetali aggiunti ad alimenti

quali margarine spalmabili, prodotti lattiero- caseari, maionese e salse da insalata si può ottenere una riduzione media del colesterolo LDL compresa tra il 7 ed il 10,5% e che tale riduzione è significativa per l'abbassamento del rischio di malattie coronariche. L'Autorità ha inoltre segnalato che l'abbassamento del livello di colesterolo LDL nel sangue avviene di norma entro 2-3 settimane e può essere mantenuto grazie all'assunzione continuata nel tempo di steroli/stanoli vegetali.

4. Il gruppo di esperti ha concluso che il rapporto di causa ed effetto è stato stabilito tra il consumo giornaliero di 1,6 g di fitosteroli e l'abbassamento del colesterolo LDL.
5. La seguente formulazione rispecchia le prove scientifiche disponibili: "È stato dimostrato che gli steroli vegetali e gli esteri di stanoli vegetali riducono il colesterolo nel sangue. L'ipercolesterolemia costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiache coronariche".

La Commissione Europea, tenendo conto del Parere dell'EFSA, ha autorizzato, attraverso il Regolamento (UE) N. 384/2010 del 5 maggio 2010, l'indicazione sulla salute relativa a Danacol® e l'abbassamento/riduzione del colesterolo LDL nel sangue. Tale indicazione sulla salute è stata considerata, dalla Commissione Europea, conforme alle prescrizioni di cui al regolamento (CE) n. 1924/2006 ed è stata quindi inclusa nell'elenco comunitario delle indicazioni consentite unitamente alle condizioni d'uso. Nell'elenco comunitario troviamo le seguenti informazioni:

4.3. EVOLUS[®] E RIDUZIONE DELLA RIGIDITÀ ARTERIOSA

Tipologia di claim	Sostanza nutritiva, sostanza, alimento o categoria di alimenti	Indicazione	Condizioni d'uso dell'indicazione	Riferimento del parere EFSA	Regolamento della Commissione	Stato
Indicazione sulla salute ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 1, lettera a), che si riferisce alla riduzione dei rischi di malattia	Steroli vegetali/esteri di stanoli vegetali	È stato dimostrato che gli steroli vegetali e gli esteroli di stanoli vegetali riducono il colesterolo nel sangue. L'ipercolesterolemia costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiache coronariche.	Informare il consumatore che l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione quotidiana di almeno 1,5- 2,4 g di steroli/stanoli vegetali. Si può fare riferimento alla portata dell'effetto solo per alimenti delle categorie seguenti: margarine spalmabili, prodotti lattiero- caseari, maionese e salse da insalata. Quando si fa riferimento alla portata dell'effetto, si deve indicare al consumatore l'intera fascia «da 7 a 10 %» nonché il tempo necessario ad ottenere l'effetto «in 2-3 settimane»	Q-2008-779	REGOLAMENTO (UE) N. 384/2010 DELLA COMMISSIONE del 5 maggio 2010	Autorizzato

4.3 Evolus[®] e riduzione della rigidità arteriosa

4.3.1 Cos'è Evolus[®]

Evolus[®] è un latte fermentato con marchio registrato di proprietà dell'azienda Finlandese Valio. Si tratta di un latte a basso contenuto di grassi al quale è stato aggiunto il batterio lattico *Lactobacillus helveticus* LKB-16H, un ceppo che svolge, durante la fermentazione, un'azione proteolitica specifica che libera frammenti di proteine costituiti da tre aminoacidi, tripeptidi, per l'appunto, IPP (isoleucina-prolina-prolina) e VPP (valina-prolina-prolina) con funzioni biologiche specifiche.

4.3.2 Peptidi bioattivi e il loro effetto sulla pressione sanguigna

I batteri lattici sono microrganismi molto esigenti dal punto di vista nutrizionale, in particolar modo in vitamine e aminoacidi. Hanno, però una scarsa attività biosintetica, perciò ricavano gli aminoacidi e le vitamine necessari al loro sviluppo dal substrato di crescita in cui si trovano. Qualora nel substrato di crescita non ci fossero aminoacidi liberi o qualora questi siano esauriti, i batteri lattici proteolici (

non tutti i batteri lattici possiedono un sistema proteolitico) attivano gli enzimi del loro sistema proteolitico per recuperare gli aminoacidi dalle proteine (soprattutto caseine) del latte. Dalla proteolisi delle caseine si possono ottenere dei particolari peptidi (frammenti costituiti da 3 a 20 aminoacidi) con funzioni biologiche positive per l'organismo definiti per questo peptidi bioattivi o biopeptidi.

I peptidi bioattivi non sono attivi quando sono all'interno della sequenza proteica da cui derivano, ma solo quando sono liberi, perciò per svolgere la loro funzione è necessario l'intervento di enzimi proteolitici in grado di staccarli dalla proteina. Non si tratta solo degli enzimi proteolitici dei batteri lattici, ma anche degli enzimi del caglio, enzimi proteolitici prodotti da altri microrganismi presenti nel latte o enzimi digestivi.

Esistono biopeptidi con funzioni biologiche diverse:

- **Biopetidi antimicrobici:** hanno attività battericida molto simile a quella delle batteriocine. Esempio di biopeptide con attività antimicrobica è la lattoferrina che deriva dalla degradazione della lattoferrina, una proteina del latte.
- **Biopeptidi con attività anticoagulante:** riducono la possibilità di coagulazione del sangue.
- **Biopeptidi carriers di minerali:** trasportatori di minerali. Ad es. favoriscono l'assorbimento del calcio a livello intestinale.
- **Biopeptidi immunomodulanti:** stimolano il sistema immunitario
- **Biopeptidi oppioidi:** stimolano il sistema nervoso
- **Biopeptidi ACE inibitori:** inibiscono l'enzima ACE, enzima coinvolto nella regolazione della pressione sanguigna. L'enzima ACE converte l'angiotensina dalla forma inattiva (angiotensina I) a quella attiva (angiotensina II) che restringe i vasi sanguigni determinando quindi un aumento della pressione del sangue. I biopeptidi ACE inibitori, inibendo l'attività di questo enzima impediscono l'aumento della pressione sanguigna. L'enzima ACE ha, inoltre la

capacità di degradare la bradichinina, una molecola che, al contrario dell'angiotensina, ha la capacità di dilatare i vasi sanguigni determinando la riduzione della pressione sanguigna. Per cui, i biopeptidi inibendo l'enzima ACE determinano un accumulo di bradichinina che non viene degradata e quindi un aumento della vasodilatazione. Per questo si dice che i biopeptidi ACE inibitori hanno un'azione ipotensiva.

Nel latte fermentato Evolus[®] troviamo due tipologie di tripeptidi ACE inibitori: VPP (valina- prolina- prolina) e IPP (isoleucina- prolina- prolina). Questi due tripeptidi derivano dalla degradazione della β e K caseina ad opera dal ceppo *Lactobacillus helveticus* LKB-16H.

Oltre all'Evolus[®] esistono altri prodotti arricchiti con peptidi ad attività ipotensiva, tra cui il latte scremato giapponese "Calpis", fermentato con *Lactobacillus helveticus* e *Saccharomyces cerevisiae*.

4.3.3 Parere sulla fondatezza scientifica di un'indicazione sulla salute relativa ai prodotti Evolus[®] a base di latte fermentato con *Lactobacillus helveticus*, a basso contenuto di grassi e la riduzione della rigidità arteriosa ai sensi dell'articolo 14 del Regolamento (CE) n. 1924/2006 ⁴

A seguito della richiesta presentata dalla Valio Ltd. ai sensi dell'art. 14 del Reg. 1924/2006 tramite l'Autorità competente della Finlandia, è stato chiesto, al Panel NDA dell'EFSA, di esprimere un parere sulla fondatezza scientifica dell'indicazione sulla salute associata ai prodotti Evolus[®] a base di latte fermentato con *Lactobacillus helveticus*, a basso contenuto di grassi e alla riduzione della rigidità arteriosa. La domanda riguarda un'indicazione sulla salute che fa riferimento alla riduzione di un rischio di malattia ai sensi dell'art. 14 (1) (a).

Informazioni contenute nella domanda di richiesta di autorizzazione dell'indicazione sulla salute

⁴The EFSA Journal (2008) 824, 1-12

Ai sensi dell'art. 15 del Regolamento 1924/2006, il richiedente dell'indicazione sulla salute ha riportato nella domanda di autorizzazione le seguenti informazioni:

1. Nome e indirizzo del richiedente: Valio Ltd - PO Box 30 - 00039 Valio – Finland. La domanda include una richiesta di protezione della proprietà dei dati.
2. Informazioni sull'alimento/costituente in riferimento al quale si intende applicare l'indicazione sulla salute e sue caratteristiche particolari: I prodotti Evolus[®] sono bevande ottenute dalla fermentazione di latte a basso contenuto di grassi e a basso tenore di lattosio aromatizzate con preparati a base di succhi di vari frutti o bacche. Gli attuali prodotti Evolus[®] disponibili in commercio sono prodotti a base di latte fermentato con o senza aggiunta di zuccheri e bevande fermentate monodose. I prodotti contengono i due tripeptidi Val-Pro-Pro e Ile-Pro-Pro, che vengono rilasciati dalle proteine del latte durante la fermentazione con una coltura starter di *Lactobacillus helveticus* LKB-16H appartenente alla collezione del richiedente. Il ceppo è stato caratterizzato biochimicamente e sono stati descritti la sua origine e il suo precedente uso alimentare. Per ciascuna versione commerciale dei prodotti Evolus[®] sono state fornite informazioni sul processo di produzione, informazioni sulla stabilità e informazioni sul contenuto medio dei principali macro- micronutrienti. Le dosi giornaliere raccomandate dal richiedente corrispondono a circa 5 mg di tripeptidi/porzione giornaliera.
3. Rapporto con la salute indicato dal richiedente: il richiedente afferma che i prodotti Evolus[®] contengono peptidi bioattivi (Ile-Pro-Pro e Val-Pro-Pro) che hanno dimostrato di ridurre la rigidità arteriosa e di conseguenza abbassare la pressione sanguigna nei soggetti moderatamente ipertesi. Quindi i prodotti Evolus[®] a base di latte fermentato hanno un effetto benefico sulla rigidità arteriosa e di conseguenza riducono il rischio di malattie cardiovascolari
4. Proposta di formulazione dell'indicazione sulla salute: Evolus[®] riduce la rigidità arteriosa.
5. Condizioni d'impiego proposte dal richiedente: i prodotti Evolus[®] sono destinati a persone con livelli di pressione sanguigna lievemente elevati o con un

elevato rischio di sviluppare ipertensione. La quantità di peptidi bioattivi in una dose giornaliera di prodotti Evolus[®] dovrebbe essere di circa 5 mg.

6. Tutte le informazioni scientifiche pertinenti identificate (pubblicate e non): Un totale di 13 pubblicazioni riferite a studi di intervento sull'uomo, 9 recensioni, 4 meta-analisi e 3 linee guida sono stati individuati dal richiedente e ritenuti pertinenti per l'indicazione sulla salute. In undici degli studi di intervento sull'uomo presentati il risultato principale era costituito dalla pressione arteriosa misurata sull'arteria brachiale e non era riportata alcuna misurazione della rigidità arteriosa. Quattro di questi sono stati condotti con i prodotti Evolus[®]. I restanti due studi di intervento sull'uomo presentati riguardano gli effetti del consumo dei prodotti Evolus[®] sulla rigidità arteriosa.

Valutazioni del Panel NDA

Sulla base delle informazioni fornite dal richiedente, il Panel NDA dell'EFSA, per elaborare il proprio parere, ha verificato se :

- l'alimento/costituente al quale si intende applicare l'indicazione sia stato ben caratterizzato;
- l'effetto indicato sia benefico per la salute umana;
- l'indicazione sulla salute sia basata su prove scientifiche in grado di dimostrare:
 - in che misura l'effetto indicato dell'alimento/costituente sia rilevante per la salute umana;
 - la presenza di una relazione di causa/effetto tra il consumo dell'alimento/costituente e l'effetto indicato nell'uomo;
 - che la quantità dell'alimento/costituente necessaria per ottenere l'effetto indicato possa essere ragionevolmente consumata nell'ambito di una dieta equilibrata;
 - che il gruppo o i gruppi di studio siano rappresentativi della popolazione bersaglio per cui l'indicazione è prevista;

1. **Caratterizzazione dell'alimento/costituente:** I prodotti Evolus[®] sono bevande ottenute dalla fermentazione di latte a basso contenuto di grassi e a basso tenore di lattosio aromatizzate con preparati a base di succhi di vari frutti o bacche. I prodotti contengono i due tripeptidi Val-Pro-Pro e Ile-Pro-Pro, che vengono rilasciati dalle proteine del latte durante la fermentazione con una coltura starter di *Lactobacillus helveticus* LKB-16H appartenente alla collezione del richiedente. La coltura starter non è geneticamente modificata ed è idonea al consumo umano come ingrediente alimentare. Il ceppo è stato caratterizzato biochimicamente e sono stati descritti la sua origine e il suo precedente uso alimentare.

Il processo di produzione è standardizzato e la variabilità da lotto a lotto appare bassa, essendo influenzata principalmente dalla preparazione del succo. La quantità di peptidi bioattivi può essere facilmente standardizzata con l'integrazione di peptidi del siero di latte in polvere. La concentrazione media di entrambi i tripeptidi Val-Pro-Pro e Ile-Pro-Pro è compresa negli intervalli 11-21 mg/L e 18-28 mg/L rispettivamente. La concentrazione di questi tripeptidi nei prodotti al gusto lampone e mirtillo rosso è quasi il doppio rispetto a quella di altri prodotti aromatizzati. Le dosi giornaliere raccomandate dal richiedente per il prodotto aromatizzato al lampone e mirtillo rosso (100 ml) e per tutti gli altri prodotti aromatizzati (200 ml) sono state calcolate in modo da corrispondere a circa 5 mg di tripeptidi per dose giornaliera. Secondo le analisi quantitative, la concentrazione di entrambi i tripeptidi rimane abbastanza stabile nel corso della shelf life del prodotto.

Sono state fornite informazioni sul contenuto medio di macro e micro nutrienti per ogni versione commerciale dei prodotti Evolus[®]. In aggiunta ai summenzionati tripeptidi, calcio, potassio e magnesio sono identificati dal richiedente come composti attivi con un potenziale effetto sulla pressione sanguigna. Concentrazioni di calcio, potassio e magnesio comprese tra 200 e 300 mg, 330-500 mg e 15-26 mg al giorno rispettivamente, a seconda della versione commerciale.

Sulla base delle informazioni fornite dal richiedente, **il Panel NDA ritiene che i prodotti Evolus[®] a base di latte a basso contenuto di grassi**

fermentato con *Lactobacillus helveticus* siano stati sufficientemente caratterizzati.

2. **Importanza dell'effetto indicato per la salute umana:** L'effetto indicato è: riduce la rigidità arteriosa. La popolazione bersaglio sono i soggetti leggermente ipertesi, che possono essere classificati come adulti con pressione sanguigna normale-alta (sistolica = 130-139 mmHg e/o diastolica = 85-89 mmHg) o ipertensione di primo grado (sistolica = 140-159 mmHg e/o diastolica = 90-99 mmHg) come definito dalla European Society of Hypertension (ESH) e dalla European Society of Cardiology (ESC) (Mancia et al., 2007). Il termine "rigidità arteriosa" manca di una definizione precisa, ma possono essere fatte delle deduzioni circa le proprietà meccaniche delle arterie misurando una varietà di "indici di rigidità". La rigidità arteriosa ha un valore predittivo indipendente per gli eventi cardiovascolari in soggetti con ipertensione essenziale non complicata e nella popolazione in generale (Laurent et al., 2006; Hamilton et al., 2007). Tuttavia, non è stato stabilito che la riduzione della rigidità arteriosa può ridurre il rischio di malattie cardiovascolari.

Il Panel NDA ritiene che non è stato stabilito che la riduzione della rigidità arteriosa è benefica per la salute dei soggetti leggermente ipertesi, riducendo il rischio di malattie cardiovascolari.

3. **Fondatezza scientifica dell'effetto indicato:** Il richiedente ha cercato in PubMed studi clinici, studi clinici randomizzati controllati, meta analisi, recensioni e linee guida pratiche relative agli effetti dei peptidi bioattivi sulla pressione arteriosa usando come termini di ricerca: "blood pressure OR ipertensi* OR ACE inhibition AND sour milk OR bioactive peptide OR fermented milk OR tripeptide* OR *Lactobacillus helveticus* OR ile-pro-pro". È stata eseguita anche una ricerca manuale. Tra gli articoli analizzati riguardanti l'effetto dei peptidi bioattivi, sono stati presi in considerazione dalla ricerca solo quelli riferiti ai peptidi bioattivi contenuti nell'Evolus[®]. Un totale di 13 pubblicazioni riferite a studi di intervento sull'uomo, 9 recensioni, 4 meta-analisi e 3 linee guida sono stati individuati dal richiedente e ritenuti pertinenti per l'indicazione sulla salute.

In undici degli studi di intervento sull'uomo presentati il risultato principale era costituito dalla pressione arteriosa misurata sull'arteria brachiale e non è stata riportata alcuna misurazione della rigidità arteriosa. Quattro di questi sono stati condotti con i prodotti Evolus[®]. Il Panel NDA ritiene che questi studi non siano direttamente pertinenti per l'indicazione sulla salute oggetto della presente valutazione.

I restanti due studi di intervento sull'uomo presentati riguardano gli effetti del consumo dei prodotti Evolus[®] sulla rigidità arteriosa (Jauhiainen et al., 2007; studio non pubblicato).

Nel primo studio (Jauhiainen et al., 2007) in doppio cieco, 94 volontari ipertesi (60 donne) (pressione sanguigna sistolica 140-180mmHg e/o pressione sanguigna diastolica 90-110 mmHg), non in cura con farmaci antipertensivi, sono stati randomizzati per consumare 150 ml di prodotti Evolus[®] o 150 ml di latte (controllo) due volte al giorno per 10 settimane. Alla fine del periodo di intervento i soggetti hanno avuto un follow-up di 4 settimane (Per follow-up si intende un periodo di tempo successivo alla fine di un trattamento, farmacologico o meno, durante il quale il soggetto è controllato periodicamente attraverso visite cliniche o esami strumentali). Le dosi giornaliere di tripeptidi nel gruppo di intervento (52,5 mg) erano circa 10 volte superiori alle dosi giornaliere raccomandate dal richiedente per l'effetto indicato. Le dosi giornaliere di calcio, sodio, potassio e magnesio nel prodotto Evolus[®] e nel prodotto di controllo erano di 690mg vs. 300mg, 123 mg vs. 108mg, 1530mg vs. 450mg, and 93mg vs. 33mg, rispettivamente. I gruppi di intervento (n = 47, pressione sanguigna sistolica = 149 ± 7 mmHg e pressione sanguigna diastolica = 94 ± 6 mmHg) e di controllo (n = 47, pressione sanguigna sistolica = 150 ± 9 mmHg e pressione sanguigna diastolica = 93 ± 6 mmHg) non differivano in modo significativo all'inizio dello studio rispetto all'età, al sesso, al peso corporeo, valori di pressione sanguigna e di rigidità arteriosa. La variazione della pressione sanguigna fu il primo risultato dello studio. Alla fine dello studio è stata rilevata una differenza di 5 mmHg nella pressione sanguigna sistolica tra il gruppo di intervento e il gruppo di controllo, però non è stato riportato

di quanto sia diminuita la pressione sistolica sia nel gruppo d'intervento che nel gruppo di controllo. Il gruppo di esperti osserva che le dosi giornaliere di tripeptidi e minerali, utilizzate nello studio, erano parecchie volte superiori rispetto a quelle contenute nell'alimento oggetto del claim descritto. Il gruppo di esperti osserva, inoltre, che la popolazione dello studio non rappresenta la popolazione bersaglio (sono, infatti, inclusi nello studio soggetti con ipertensione di secondo grado o superiore), e che le caratteristiche relative alla dieta e al livello di attività fisica non sono state riportate.

Alla fine delle 10 settimane del periodo d'intervento, la rigidità arteriosa è diminuita significativamente rispetto ai valori iniziali nel gruppo d'intervento ma non nel gruppo di controllo. Le differenze nelle variazioni degli indici di rigidità arteriosa tra i gruppi di controllo e di intervento non sono state riportate.

Nonostante ciò, il Panel NDA ha osservato alcune carenze in questo studio: il metodo utilizzato per la valutazione della rigidità arteriosa non è generalmente accettato (Laurent et al., 2006), non sono state riportate le differenze nelle variazioni degli indici di rigidità arteriosa tra gruppo di intervento e gruppo di controllo, e lo studio non ha tenuto conto dei fattori che avrebbero potuto influenzare l'esito (ad esempio il tipo di dieta e l'attività fisica non sono stati indicati).

Il gruppo di esperti ritiene che le carenze significative di questo studio limitano notevolmente il suo valore come fonte di dati per sostenere l'effetto indicato.

Nel secondo studio (studio non pubblicato), in doppio cieco, 89 volontari ipertesi (54 maschi) (Pressione sanguigna sistolica 140-155mmHg e Pressione sanguigna diastolica 85-99 mmHg), non in cura con farmaci antipertensivi, sono stati randomizzati per consumare 200 ml di prodotti Evolus[®] o 200 ml di latte (controllo) due volte al giorno per 24 settimane. Alla fine del periodo di intervento i soggetti hanno avuto un follow-up di 4 settimane. Le dosi giornaliere di tripeptidi nel gruppo di intervento durante le prime 12 settimane (10 mg)

e durante le ultime 12 settimane (51 mg) erano circa 2 e 10 volte superiori rispettivamente alle dosi giornaliere raccomandate dal richiedente per ottenere l'effetto indicato. Le dosi giornaliere di calcio, sodio, potassio e magnesio nel prodotto Evolus[®] e nel latte di controllo durante le ultime 12 settimane erano di 600mg vs. 400mg, 128 mg vs. 144mg, 960mg vs. 640mg, and 50mg vs. 44mg, rispettivamente, supponendo che la composizione del latte di controllo era equivalente a quella utilizzata nello studio di Jauhiainen et al. (2005), come dichiarato dal richiedente. I gruppi di intervento ($n = 45$, SBP = 151 ± 15 mmHg and DBP = 95 ± 125 mmHg) e di controllo ($n = 44$, pressione sanguigna sistolica = 155 ± 14 mmHg and pressione sanguigna diastolica = 94 ± 9 mmHg) non differivano in modo significativo all'inizio dello studio rispetto all'età, al sesso, al peso corporeo, valori di pressione sanguigna e di rigidità arteriosa. I risultati primari dello studio furono la rigidità arteriosa e la funzione endoteliale. Non sono state riportate caratteristiche relative alla dieta e al livello di attività fisica dei soggetti. Il gruppo di esperti osserva che, nelle ultime 12 settimane di intervento, le dosi giornaliere di tripeptidi e minerali, con effetto presunto sulla pressione sanguigna erano parecchie volte superiori rispetto a quelle contenute nell'alimento oggetto del claim descritto.

Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi di intervento e di controllo dopo le prime 12 settimane di intervento in uno qualsiasi dei parametri emodinamici misurati (rigidità arteriosa, pressione sanguigna e funzione endoteliale). Alla fine del periodo di 24 settimane, la rigidità arteriosa è diminuita significativamente nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo. Non sono, invece, state riscontrate differenze significative tra i gruppi di intervento e di controllo nella pressione sanguigna e nella funzione endoteliale alla fine delle 24 settimane di intervento.

Il gruppo di esperti scientifici ha osservato alcune carenze in questo studio: il metodo utilizzato per la valutazione della rigidità arteriosa non è generalmente accettato (Laurent et al., 2006), non sono state riportate le differenze nelle variazioni degli indici di rigidità arteriosa tra gruppo di intervento e gruppo di controllo e lo studio non ha tenuto conto dei fattori che avrebbero potuto

influenzare l'esito (ad esempio il tipo di dieta e l'attività fisica non sono stati indicati).

Il gruppo di esperti ritiene che le carenze significative di questo studio limitano notevolmente il suo valore come fonte di dati per sostenere l'effetto indicato.

Il gruppo osserva che i prodotti Evolus[®] che forniscono le dosi giornaliere di tripeptidi raccomandate dal richiedente per l'effetto indicato (5 mg) non sono state testate per quanto riguarda il loro effetto sulla rigidità arteriosa.

Il gruppo di esperti conclude che la relazione di causa ed effetto non è stata stabilita tra il consumo di prodotti Evolus[®], a base di latte a basso contenuto di grassi fermentato con *Lactobacillus helveticus*, e la riduzione della rigidità arteriosa nei soggetti leggermente ipertesi.

Conclusioni

Riassumendo, il gruppo di esperti conclude che:

1. L'alimento al quale è stata attribuita l'indicazione, cioè i prodotti Evolus[®], a base di latte a basso contenuto di grassi fermentato con *Lactobacillus helveticus*, è stato sufficientemente caratterizzato.
2. L'effetto indicato è ridurre la rigidità arteriosa nei soggetti leggermente ipertesi, e di conseguenza il rischio di malattie cardiovascolari. Non è stato dimostrato che la riduzione della rigidità arteriosa è benefico per la salute dei soggetti leggermente ipertesi, riducendo il rischio di malattie cardiovascolari.
3. Una relazione di causa ed effetto non è stata stabilita tra il consumo di prodotti Evolus[®], a base di latte a basso contenuto di grassi fermentato con *Lactobacillus helveticus*, e la riduzione della rigidità arteriosa nei soggetti leggermente ipertesi.

La Commissione Europea, tenendo conto del Parere dell'EFSA, ha respinto, attraverso il Regolamento (UE) N. 983/2009 del 21 ottobre 2009,

l'indicazione sulla salute relativa a Evolus[®] e la riduzione della rigidità arteriosa. Tale indicazione sulla salute è stata considerata, dalla Commissione Europea, non conforme alle prescrizioni di cui al regolamento (CE) n. 1924/2006 ed è stata quindi inclusa nell'elenco comunitario delle indicazioni respinte. Nell'elenco comunitario troviamo le seguenti informazioni:

Tipologia di claim	Sostanza nutritiva, sostanza, alimento o categoria di alimenti	Indicazione	Riferimento del parere EFSA	Regolamento della Commissione	Stato
Indicazione sulla salute ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 1, lettera a), che si riferisce alla riduzione dei rischi di malattia	Prodotti Evolus [®] a base di latte a basso contenuto di grassi fermentato con <i>Lactobacillus helveticus</i>	Evolus [®] riduce la rigidità arteriosa.	EFSA-Q-2008-218	REGOLAMENTO (CE) N. 983/2009 DELLA COMMISSIONE del 21 ottobre 2009	Non autorizzato

4.4 Actimel[®] e riduzione della presenza di tossine di *Clostridium difficile* nell'intestino

4.4.1 Cos'è Actimel[®]

Actimel[®] è il nome commerciale di un latte fermentato probiotico prodotto dall'azienda Francese Danone dal 2004. Actimel[®] contiene le due colture tradizionali del yoghurt (*Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*) e uno specifico ceppo probiotico di proprietà di Danone noto con il nome scientifico di *Lactobacillus casei* DN-114 001 o con il nome commerciale di *Lactobacillus casei* DEFENSIS o IMUNITASS. Actimel[®] contiene almeno 10¹⁰ cfu per 100 g (10⁸ cfu/g) di *Lc* DN-114 001 e 10⁹ cfu per 100 g (10⁷ cfu/g) di *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* e *S. thermophilus* e queste concentrazioni sono garantite per tutta la durata del prodotto (circa un mese in Europa). Il ceppo probiotico *Lc* DN-114 001 contenuto in Actimel[®] è stato oggetto di due diverse indicazioni sulla salute :

1. “aiuta a rinforzare le difese naturali dell'organismo”. Per quanto riguarda questa indicazione, non esiste un parere scientifico del Panel NDA dell'ESFA, perché prima che questa potesse esprimere un parere, la Danone ha ritirato il

dossier inviato all'EFSA per l'approvazione della summenzionata dicitura salutistica riferita ad Actimel[®] e ha successivamente modificato lo slogan riportato in etichetta associando il claim salutistico non più al fermento lattico, bensì alla vitamina D, indicazione, infatti approvata dall'EFSA. Si presume che il ritiro della domanda, che risale al 2010, sia collegato alle molteplici bocciature da parte dell'EFSA di molti prodotti alimentari probiotici. Nell'ottobre 2010, infatti, con la pubblicazione dei pareri associati a 808 indicazioni risultò che nessun probiotico aveva superato il test di valutazione da parte dell'EFSA. Ad oggi, nessuna indicazione sulla salute associata ai probiotici è stata valutata positivamente da parte dell'EFSA e autorizzata dalla Commissione Europea, soprattutto a causa della mancanza di dati necessari per un'adeguata caratterizzazione del ceppo in esame, o a causa della carenza di prove scientifiche a sostegno del beneficio sulla salute rivendicato.

2. “diminuisce la presenza di tossine di *C. difficile* (il fattore di rischio) nel tratto intestinale e riduce l'incidenza di diarrea acuta associata con la loro presenza nell'intestino di persone anziane suscettibili”. Come verrà approfondito successivamente, il Panel NDA dell'EFSA dopo aver ricevuto la domanda di “Danone Francia”, ai sensi dell'art. 14 del Reg. 1924/2006, e dopo aver valutato tutte le prove scientifiche fornite dal richiedente ha concluso che le prove fornite non sono sufficienti per stabilire un rapporto di causa ed effetto tra il consumo di Actimel[®] e la riduzione del rischio di diarrea da *C. difficile* attraverso la riduzione della presenza delle tossine del *C. difficile*.

4.4.2 Probiotici

Definizione di “probiotico”

Il termine “probiotico” significa letteralmente “per la vita” e viene utilizzato per definire tutti quei microrganismi vivi e vitali che conferiscono benefici alla salute dell'ospite quando consumati in adeguate quantità, come parte di un alimento o di un integratore” (FAO/WHO, 2001). Per essere definiti tali, i probiotici devono, infatti, essere in grado di superare le difese del nostro tratto gastrointestinale (in particolare la lisozima della saliva, il pH acido dello stomaco, i sali biliari dell'intestino) e arrivare vivi e vitali all'intestino dove possono modificare la microflora

batterica (microbiota), un complesso ecosistema composto da diverse specie batteriche che, in condizioni di salute, si mantiene più o meno costante, ma che può cambiare con l'età, l'alimentazione e soprattutto con l'uso di antibiotici. Come riportato nelle linee guida sui probiotici del Ministero della Salute, sulla base della letteratura disponibile, si può ritenere che la quantità sufficiente per ottenere una temporanea colonizzazione dell'intestino da parte di un ceppo di fermento lattico sia di almeno 10^9 cellule vive per ceppo e per giorno. Tale quantità di cellule deve essere presente nella quantità di assunzione giornaliera dell'alimento/integratore per almeno un ceppo fra quelli presenti nel prodotto. Dosi giornaliere o quantità per ceppo diverse possono essere accettate se comprovate da specifici studi. Si sottolinea inoltre l'esigenza di garantire al consumatore al termine della shelf-life una quantità di cellule microbiche vive almeno pari ai valori dichiarati in etichetta. Alla luce del Regolamento (CE) n. 1924/2006 è necessario che l'effetto positivo associato al prodotto probiotico sia scientificamente dimostrato per poter essere dichiarato in etichetta e utilizzato a livello pubblicitario. Per quanto riguarda questa tematica, l'EFSA ha valutato una serie di studi scientifici a sostegno di claim sulla salute relativi a diversi probiotici, ma fin'ora nessun claim associato ai probiotici ha avuto un giudizio positivo e spesso a causa della mancanza di dati necessari per un'adeguata caratterizzazione dei ceppi proposti. Per alcuni probiotici, invece, il Panel NDA ha rilevato che le pubblicazioni citate nella domanda e i dati in esse descritti erano insufficienti o inadeguati a dimostrare la relazione tra il consumo del prodotto e i benefici per la salute.

Quali sono i microrganismi probiotici

Le caratteristiche probiotiche sono ceppo specifiche, però ci sono delle specie microbiche all'interno delle quali è più facile trovare ceppi probiotici rispetto ad altre. Nell'ambito dei batteri lattici, le specie all'interno delle quali è più facile trovare ceppi probiotici sono:

- *Lactobacillus acidophilus*,
- *Lactobacillus casei*,
- *Lactobacillus reuteri*,

4.4. ACTIMEL[®] E RIDUZIONE DELLA PRESENZA DI TOSSINE DI CLOSTRIDIUM DIFFICILE NELL'INTESTINO

- *Lactobacillus fermentum*,
- *Lactobacillus plantarum*,
- *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*. Per quanto riguarda queste ultime due specie, c'è un po' di discussione sul fatto che siano probiotiche o meno. Il loro effetto probiotico sarebbe legato alla loro capacità di ridurre i sintomi da intolleranza al lattosio nelle persone che mal digeriscono il lattosio. I batteri lattici dello yoghurt (*Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*), infatti, producono la β galattosidasi (lattasi), l'enzima in grado di idrolizzare il lattosio in glucosio e galattosio sia nello yoghurt sia a livello intestinale sopperendo, di conseguenza, all'eventuale incapacità di degradare il lattosio. Questa proprietà funzionale dello yoghurt è stata oggetto di valutazione da parte dell'EFSA, la quale dopo aver esaminato le diverse prove scientifiche ha espresso un parere relativamente alla fondatezza scientifica dell'indicazione sulla salute associata ai fermenti vivi dello yoghurt e la digestione del lattosio ai sensi dell'art. 13 (1). Il gruppo di esperti ha infine concluso che il rapporto di causa/effetto è stato stabilito tra il consumo dei fermenti vivi dello yoghurt e una migliore digestione del lattosio dello yoghurt nei soggetti intolleranti a questo disaccaride e che per poter recare l'indicazione lo yoghurt deve contenere almeno 10^8 microrganismi vivi (*Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*) per grammo.

Oltre ai batteri lattici, rientrano nella categoria dei probiotici altri microrganismi:

- Bifidobatteri: si tratta di microrganismi gram positivi che fanno parte della microflora intestinale, anaerobi stretti. Sono, infatti, molto sensibili all'ossigeno, di conseguenza è difficile trovare prodotti contenenti bifidobatteri stabili nel tempo.
- Lieviti appartenenti al genere *Saccharomyces*.
- Ceppi batterici appartenenti al genere *Bacillus*, quindi microrganismi sporigeni, ciò comporta un vantaggio dal punto di vista della stabilità nel tempo.

Effetti probiotici

Ci sono effetti probiotici per i quali esiste una buona documentazione scientifica:

1. Effetto barriera contro gli enteropatogeni (esclusione competitiva);
2. Riduzione dei sintomi da intolleranza al lattosio;
3. Riduzione dell'eczema atopico nei primi mesi di vita (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium* BB12);
4. Prevenzione della diarrea da rotavirus (*L. acidophilus* Lb1, *Bifidobacterium* BB12, *L. rhamnosus* LGG);
5. Riduzione della frequenza e durata di disordini intestinali (diarrea associata all'ingestione di antibiotici)
6. Contributo nel trattamento delle infezioni da *Helicobacter pylori* (responsabile dell'ulcera allo stomaco)

Nonostante ci siano diversi studi scientifici sia in vitro che sull'uomo a sostegno di questi effetti probiotici, , nessuna indicazione sulla salute associata ai probiotici è stata valutata positivamente da parte dell'EFSA e autorizzata dalla Commissione Europea, soprattutto a causa della mancanza di dati necessari per un'adeguata caratterizzazione del ceppo in esame, o a causa della carenza di prove scientifiche a sostegno del beneficio sulla salute rivendicato.

Effetti probiotici per i quali è necessario effettuare ulteriori studi:

1. Attività immunomodulatoria, ovvero la capacità di stimolare il sistema immunitario;
2. Riduzione del livello di colesterolo nel sangue;
3. Prevenzione dei tumori al colon. Questa attività antitumorale sarebbe legata alla capacità dei microrganismi probiotici di interferire con la trasformazione delle sostanze procarcinogene in carcinogene.

Linee guida sui probiotici del Ministero della Salute ⁵

Le presenti linee guida si applicano ai prodotti commercializzati in Italia come alimenti o integratori alimentari che si prefiggono lo scopo di migliorare lo stato di salute del consumatore attraverso un insieme di effetti aggiuntivi alle normali funzioni nutrizionali. Secondo le linee guida, i probiotici devono presentare le seguenti caratteristiche:

- Essere sicuri per l'impiego nell'uomo: quindi non devono essere portatori di antibiotico- resistenze acquisite e/o trasmissibili e devono avere lo stato QPS (presunzione qualificata di sicurezza), ovvero una sorta di marchio che l'EFSA attribuisce a quei microrganismi ritenuti sicuri (con poche probabilità di causare patologie in soggetti umani). Tutti i batteri lattici hanno lo stato QPS, tranne gli Enterococchi, in quanto sono aumentate le infezioni ospedaliere in cui c'è la presenza di questi batteri (in particolare *Enterococcus faecalis*) resistenti alla Vancomicina (resistenza di tipo acquisito), vanno comunque valutati ceppo per ceppo.
- Essere attivi e vitali a livello intestinale in quantità tale da giustificare gli eventuali effetti benefici osservati in studi di efficacia. Per ciò l'alimento o integratore che contiene i/il microrganismi/o probiotici/o deve garantire che questi microrganismi si mantengano vivi e vitali fino al momento del consumo.
- essere in grado di persistere e moltiplicarsi nell'intestino umano
- essere in grado di conferire un beneficio fisiologico dimostrato.

Secondo le linee guida, prima di mettere sul mercato un prodotto probiotico bisogna seguire un processo di valutazione dei probiotici:

⁵ *Ministero della Salute, DIPARTIMENTO SANITA' PUBBLICA VETERINARIA, SICUREZZA ALIMENTARE E DEGLI ORGANI COLLEGIALI I DIREZIONE GENERALE IGIENE E SICUREZZA DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UFFICIO IV EX DGSAN, Linee guida sui probiotici (Indicazioni per alimenti e integratori contenenti microrganismi (batteri e/o lieviti) probiotici, tradizionalmente utilizzati per gli equilibri della flora intestinale)*

1. Identificazione del microrganismo a livello di specie e di ceppo. Le linee guida danno una serie di informazioni sui metodi che si possono utilizzare per identificare un microrganismo.
2. Caratterizzazione funzionale in vitro e su modello animale. I principali test per lo studio in vitro dei ceppi probiotici sono: Resistenza all'acidità gastrica e al succo enterico; Resistenza ai sali biliari; Capacità di idrolizzare i sali biliari; Attività antimicrobica verso i microrganismi patogeni; Adesione alle cellule epiteliali umane. Tutti questi test richiedono, però, una successiva validazione in vivo.
3. Studi di sicurezza
4. Prove in vivo: Dimostrazione di una attività funzionale in umana ottenuta mediante almeno uno studio di efficacia randomizzato, in doppio cieco e controllato, su di un campione adeguato di soggetti.

4.4.3 Parere sulla fondatezza scientifica di un'indicazione sulla salute riguardante gli effetti di Actimel[®], un prodotto a base di latte fermentato contenente *Lactobacillus casei* DN- 114 001 più le colture dello yogurt, sulla riduzione della presenza delle tossine di *Clostridium difficile* nell'intestino dei pazienti trattati con antibiotici riducendo il rischio di diarrea acuta ai sensi dell'articolo 14 del Regolamento (CE) n. 1924/2006

6

In seguito alla domanda di “Danone Francia”, presentata ai sensi dell'art. 14 del Reg. 1924/2006 tramite l'Autorità competente della Francia, è stato chiesto, al Panel NDA dell'EFSA, di esprimere un parere sulla fondatezza scientifica dell'indicazione sulla salute relativa a una bevanda a base di latte fermentato, Actimel[®], contenente

⁶EFSA Journal 2010; 8 (12): 1903

4.4. ACTIMEL[®] E RIDUZIONE DELLA PRESENZA DI TOSSINE DI CLOSTRIDIUM DIFFICILE NELL'INTESTINO

Lactobacillus casei (Lc) DN- 114 001 e riduzione della presenza delle tossine di *Clostridium difficile* (*C. difficile*) nell'intestino riducendo, di conseguenza l'incidenza di diarrea acuta. La domanda riguarda un'indicazione sulla salute che fa riferimento alla riduzione di un rischio di malattia ai sensi dell'art. 14 (1) (a).

Informazioni contenute nella domanda di richiesta di autorizzazione dell'indicazione sulla salute

Ai sensi dell'art. 15 del Regolamento 1924/2006, il richiedente dell'indicazione sulla salute ha riportato nella domanda di autorizzazione le seguenti informazioni:

1. Nome e indirizzo del richiedente: Danone France; 150 Boulevard Victor Hugo, 93589 Saint Ouen, Cedex, France.

Il richiedente ha indicato i diritti di proprietà e riservatezza delle relazioni di studio non pubblicate (Bulpitt, 2009; Bulpitt CJ and Hickson M, 2010; Houlder et al., 2009), di un protocollo di studio non pubblicato (D'Souza et al., 2003), di un manoscritto non pubblicato (Guimaraes et al., 2010), uno studio di Niborski et al. (2009) e uno studio in vitro non pubblicato (Danone Research, 2010). Inoltre il richiedente sostiene i diritti di proprietà dei dati relativi al ceppo *Lactobacillus casei* DN-114 001, alla composizione, produzione di Actimel[®], informazioni sulla stabilità e dati sulla biodisponibilità presentati sul dossier. La richiesta per i diritti di proprietà include lo studio pubblicato di Djouzi et al. (1997), Guerin- Danan et al. (1998), Guillemard et al. (2010), Oozer et al. (2002, 2004, 2006), Parassol et al. (2005) e Rochet et al. (2006; 2008)

2. Informazioni sull'alimento/costituente in riferimento al quale si intende applicare l'indicazione sulla salute e sue caratteristiche particolari: L'oggetto dell'indicazione sulla salute proposta è un prodotto a base di latte fermentato contenente *Lactobacillus casei* DN- 114001 e le colture dello yoghurt (*Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*). L'identificazione e la caratterizzazione dei ceppi sono state eseguite mediante l'applicazione di metodi fenotipici e genotipici. Questo prodotto è disponibile commercialmente con il marchio Actimel[®].

3. Rapporto con la salute indicato dal richiedente: Secondo il richiedente, la presenza di tossine di *C. difficile* nell'intestino è uno dei fattori di rischio dello sviluppo di diarrea acuta. Questo fattore di rischio si verifica in combinazione con altri fattori come l'invecchiamento, la terapia antibiotica, il patrimonio genetico o l'alterazione della risposta immunitaria. Secondo il richiedente, Actimel[®] abbassa la presenza di tossine di *C. difficile* (il fattore di rischio) nel tratto intestinale e riduce l'incidenza di diarrea acuta associata con la loro presenza nell'intestino di persone anziane suscettibili.
4. Proposta di formulazione dell'indicazione sulla salute: Il latte fermentato contiene il probiotico *Lactobacillus casei* DN-114001 il quale abbassa la presenza delle tossine di *Clostridium difficile* nell'intestino (di persone anziane suscettibili). La presenza di tossine di *C. difficile* è associata con l'incidenza di diarrea acuta.
5. Condizioni d'impiego proposte dal richiedente: La popolazione bersaglio oggetto della presente domanda comprende gli adulti anziani con più di 50 anni in terapia antibiotica. Perché sia efficace è opportuno consumare quotidianamente 200 g di Actimel[®] contenenti almeno 10^8 cfu/g di *Lactobacillus casei* DN-114001 e colture dello yoghurt (almeno 10^7 cfu/g), nel quadro di una dieta equilibrata. Il prodotto potrebbe non essere adatto a persone con allergia al latte vaccino. Indicazioni per la preparazione e/o l'uso: il prodotto dev'essere consumato entro la data di scadenza indicata e conservato in frigorifero.
6. Tutte le informazioni scientifiche pertinenti identificate (pubblicate e non): In totale il richiedente ha indicato nella domanda: tre studi sugli esseri umani (non pubblicati) riferiti alla diarrea associata a *C. difficile* (Houlder et al., 2009, non pubblicato; Bulpitt, 2009, non pubblicato; Hickson et al., 2007; Bulpitt and Hickson, 2010 – non pubblicato); uno studio in vitro sulla capacità di *Lc* DN-114 001 di inibire la crescita di *C. difficile* (Danone Resarch, 2010, non pubblicato); cinque studi sull'uomo hanno esaminato il metabolismo e la sopravvivenza di *Lc* DN-114 001 e il suo impatto sul microbioma umano durante il suo transito gastrointestinale (Guerin-Danan et al., 1998; Guimaraes et al., 2010, non pubblicato; Oozer et al., 2006; Rochet et al., 2006, 2008);

4.4. ACTIMEL[®] E RIDUZIONE DELLA PRESENZA DI TOSSINE DI CLOSTRIDIUM DIFFICILE NELL'INTESTINO

due studi sull'uomo, sugli effetti di Actimel[®] sui patogeni gastrointestinali, ma senza fare riferimento a *C.difficile* (Guillemard et al., 2010; Danone, 2009; Niborski et al., 2009); tre altri studi umani indirizzati sugli effetti sul microbioma intestinale (Rochet et al., 2006; Rochet et al., 2008; Guerin Danan et al. (1998)); due studi su animali e tre in vitro studi sui possibili effetti di Actimel[®] o di *Lc* DN- 114 001 sui patogeni gastrointestinali.

Valutazioni del Panel NDA

Sulla base delle informazioni fornite dal richiedente, il Panel NDA dell'EFSA, per elaborare il proprio parere, ha verificato se :

- l'alimento/costituente al quale si intende applicare l'indicazione sia stato ben caratterizzato;
- l'effetto indicato sia benefico per la salute umana;
- l'indicazione sulla salute sia basata su prove scientifiche in grado di dimostrare:
 - in che misura l'effetto indicato dell'alimento/costituente sia rilevante per la salute umana;
 - la presenza di una relazione di causa/effetto tra il consumo dell'alimento/costituente e l'effetto indicato nell'uomo;
 - che la quantità dell'alimento/costituente necessaria per ottenere l'effetto indicato possa essere ragionevolmente consumata nell'ambito di una dieta equilibrata;
 - che il gruppo o i gruppi di studio siano rappresentativi della popolazione bersaglio per cui l'indicazione è prevista;

1. **Caratterizzazione dell'alimento/costituente:** L'alimento che è oggetto dell'indicazione sulla salute è Actimel[®] , un marchio di una gamma di latte fermentati zuccherati e aromatizzati, nonché le versioni aromatizzate a ridotto contenuti di zuccheri e grassi. Actimel[®] è un prodotto a base di latte fermentato con batteri lattici (LAB) incorporati in una matrice composta esclusivamente da latte vaccino. I batteri lattici di Actimel[®] sono *Lactobacillus*

casei (*Lc*) DN-114 001, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* e *S. thermophilus*. In base alla loro via di fermentazione, i batteri lattici vengono classificati come omofermentanti o eterofermentanti. *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* e *S. thermophilus* sono omofermentanti (l'acido lattico è il principale prodotto finale della fermentazione), mentre *Lactobacillus casei* (*Lc*) DN-114 001 è eterofermentante facoltativo (i prodotti finali della fermentazione, oltre all'acido lattico, sono anche acido acetico e anidride carbonica). Secondo il dossier fornito, Actimel[®] contiene almeno 10¹⁰ cfu per 100 g (10⁸ cfu/g) di *Lc* DN-114 001 e 10⁹ cfu (10⁷ cfu/g) di *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* e *S. thermophilus* fino alla fine del periodo di shelf-life. Il ceppo *Lc* DN-114 001 è stato caratterizzato ed è stato depositato presso la Collezione Nazionale delle Colture di Microrganismi dell'Istituto Pasteur, Parigi, Francia nel 1994. La sequenza completa del genoma del *Lc* DN-114 001 è stata ottenuta nel 2005 e analizzata nel 2006. La sequenza completa del genoma è memorizzata nel database ERGOTM (Bioinformatics suite comparative genomics analysis by Integrated Genomics, Inc) ed è disponibile su richiesta. Il 16S-rDNA è stato sequenziato, sono stati applicati i metodi di caratterizzazione genotipica: RAPD (Random Amplification of Polymorphic DNA), AFLP (Amplified Fragment-Length Polymorphism), MLST (Multi Locus Sequence Typing) e CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats analyses) (Diancourt et al.,2007) per confermare che il *Lc* DN-114 001 è un ceppo appartenente alla specie *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* che è in linea con la classificazione della Judicial Commission of the International Committee on Systematics of Bacteria (JCICSB, 2008). Le colture starter dello yoghurt presenti nell'alimento sono state identificate come *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* DN-100 290 o *S. thermophilus* *salivarius* subsp. *thermophilus* DN-001 236 / DN-001 336 / DN- 001 460 attraverso il sequenziamento del 16S rDNA e la tipizzazione genotipica con AFLP, SDS page methods. I ceppi sono stati depositati nella Collezione Nazionale Francese delle Colture di Microrganismi. Il richiedente ha fornito informazioni sufficienti sull'identificazione delle specie e dei ceppi. Poiché vi è una vasta gamma di latte fermentati aromatizzati con marchio Actimel[®] , la composizione di questi prodotti può essere modulata con l'aggiunta di altri ingredienti, ad un livello di incorporazione massimo del

4.4. ACTIMEL[®] E RIDUZIONE DELLA PRESENZA DI TOSSINE DI CLOSTRIDIUM DIFFICILE NELL'INTESTINO

5%, come ad esempio: frutta, succo di frutta o concentrato vegetale, zucchero (saccarosio), fibre (oligofruzzosio), addensante (amido di tapioca), stabilizzante (pectina), aromi e regolatori di acidità (citrato di sodio e acido citrico). **Il Panel ritiene che Actimel[®] , l'alimento oggetto dell'indicazione sulla salute, è sufficientemente caratterizzato.**

- 2. Importanza dell'effetto indicato per la salute umana:** L'effetto indicato è “ diminuisce la presenza di tossine di *C. difficile* (il fattore di rischio) nel tratto intestinale e riduce l'incidenza di diarrea acuta associata con la loro presenza nell'intestino di persone anziane suscettibili”. La popolazione bersaglio è rappresentata dagli adulti con più di 50 anni in terapia antibiotica. Il Panel ritiene che il trattamento con alcuni antibiotici può essere associato alla diarrea da *C. difficile*. Infatti la presenza di tossine di *C. difficile* nell'intestino può essere associata con l'incidenza diarrea acuta. **Il Panel ritiene che la riduzione del rischio di diarrea associata al *C. difficile* attraverso la riduzione della presenza delle tossine del *C. difficile* è un effetto fisiologico benefico.**
- 3. Fondatezza scientifica dell'effetto indicato:** La ricerca bibliografica della domanda include studi tra il 1950 e il luglio 2009 pubblicati in Medline, e tra il 1974 e il luglio 2009 in EMBase. In totale il richiedente ha indicato nella domanda: tre studi sugli esseri umani (non pubblicati) riferiti alla diarrea associata a *C. difficile* (Houlder et al., 2009, non pubblicato; Bulpitt, 2009, non pubblicato; Hickson et al., 2007; Bulpitt and Hickson, 2010 – non pubblicato); uno studio in vitro sulla capacità di *Lc* DN-114 001 di inibire la crescita di *C. difficile* (Danone Resarch, 2010, non pubblicato); cinque studi sull'uomo hanno esaminato il metabolismo e la sopravvivenza di *Lc* DN-114 001 e il suo impatto sul microbioma umano durante il suo transito gastrointestinale (Guerin-Danan et al., 1998; Guimaraes et al., 2010, non pubblicato; Oozeer et al., 2006; Rochet et al., 2006, 2008); due studi sull'uomo, sugli effetti di Actimel[®] sui patogeni gastrointestinali, ma senza fare riferimento a *C. difficile* (Guillemard et al., 2010; Danone, 2009; Niborski et al., 2009); tre altri studi umani indirizzati sugli effetti sul microbioma intestinale (Rochet et al., 2006; Rochet et al., 2008; Guerin Danan et al. (1998)); due studi su animali e tre

in vitro studi sui possibili effetti di Actimel[®] o *Lc* DN-114 001 sui patogeni gastrointestinali.

- In uno studio aperto non controllato osservazionale con 213 pazienti anziani con un'età media di 88 anni (80-101) in due reparti di assistenza geriatrica di un ospedale, i soggetti hanno consumato Actimel[®] due volte al giorno per tutta la durata del trattamento antibiotico e per 7 giorni dopo il trattamento (Houlder et al., 2009, non pubblicato). Lo studio ha registrato l'incidenza di diarrea associata al *C. difficile* (CDAD) tra i pazienti nei reparti geriatrici per il periodo compreso tra novembre 2007 e gennaio 2008 e l'ha confrontata con l'incidenza di CDAD nel periodo compreso tra novembre 2006 e gennaio 2007, quando Actimel[®] non è stato consumato. Il Panel NDA ritiene che da questo studio non si può trarre nessuna conclusione per sostanziare la fondatezza scientifica dell'effetto indicato perché tale studio non ha tenuto conto di altri fattori, che oltre al consumo di Actimel[®] potrebbero aver influenzato l'incidenza di CDAD, come ad esempio le differenze nell'uso di antibiotici nei due periodi.
- Bulpitt ha condotto nel 2009 uno studio pilota (non pubblicato) randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato (RCT). Questo studio è stato progettato per testare la fattibilità di un intervento giornaliero, con 2 x 100 ml al giorno di Actimel[®] e di una bevanda a base di latte fermentato acidificato (placebo), sul verificarsi di diarrea associata agli antibiotici (AAD) e di CDAD nei pazienti anziani ospedalizzati trattati con antibiotici (10 soggetti per gruppo). Il Panel NDA ritiene che non si possono trarre conclusioni da questo studio per sostanziare la fondatezza scientifica dell'effetto indicato perché questo studio pilota è sottodimensionato per valutare gli effetti di Actimel[®] sull'incidenza di AAD e CDAD.
- In uno studio controllato e randomizzato, a 135 pazienti, ospedalizzati di 50 o più anni di età sotto trattamento antibiotico, sono stati somministrati quotidianamente 2 bottigliette da 100 ml ognuna della bevanda Actimel[®] e 2 bottigliette da 100 ml ognuna di un prodotto di controllo per vedere l'effetto sul verificarsi della diarrea associata agli antibiotici

4.4. ACTIMEL[®] E RIDUZIONE DELLA PRESENZA DI TOSSINE DI CLOSTRIDIUM DIFFICILE NELL'INTESTINO

(AAD) come endpoint primario e sulla diarrea associata al *C. difficile* (CDAD) come un endpoint secondario (Hickson et al., 2007; Bulpitt e Hickson, 2010 – non pubblicato). I pazienti reclutati avevano un'età media di 73,8 anni. Le caratteristiche iniziali riportate erano simili in entrambi i gruppi. All'inizio dello studio un paziente di ciascun gruppo è risultato positivo alla tossina del *C. difficile*, ma non ha avuto la diarrea (ne il paziente ha successivamente sviluppato la diarrea). Il prodotto di controllo era Yazoo[®], un latte da bere aromatizzato, zuccherato, non fermentato, sottoposto ad un trattamento di sterilizzazione UHT, simile nel colore e nella consistenza ad Actimel[®]. Test e prodotto di controllo sono stati consumati due volte al giorno nel corso della terapia antibiotica e per una settimana dopo la fine del trattamento antibiotico. Poiché i prodotti sono stati confezionati in bottiglie di varie dimensioni (100 g la bottiglia di Actimel[®] rispetto ai 200 ml della bottiglia di Yazoo[®]), le farmacie ospedaliere hanno rimosso le etichette commerciali e il personale infermieristico è stato istruito a versare 100 ml dei rispettivi prodotti in una tazza da fornire ai pazienti, al fine di assicurare che lo studio avvenga come deve cioè in cieco. Secondo il protocollo di studio, ai pazienti che sono stati dimessi dall'ospedale prima della fine dell'intervento è stata data fornitura adeguata dei prodotti di test e di controllo con istruzioni per l'uso etichettate sulle bottiglie (D'Souza et al., 2003). Il Panel NDA ritiene che, mentre la procedura in cieco usata in ospedale era adeguata, la procedura utilizzata dopo la dimissione avrebbe potuto provocare uno smascheramento dei prodotti da parte dei pazienti a causa della diversa dimensione delle bottiglie dei due prodotti. Circa 2/3 (almeno 84 soggetti) dei pazienti ha terminato l'intervento con Actimel[®] e il prodotto di controllo non in ospedale ma a casa. Diarrea è stata definita come l'emissione di feci liquide più di due volte al giorno per tre o più giorni in quantità superiore rispetto al valore normale per ogni paziente. Secondo la domanda, durante il ricovero, la diarrea è stata segnalata dagli infermieri e confermata da uno o più ricercatori attraverso il prelievo di campioni di feci. Mentre il monitoraggio post dimissioni è stato condotto telefonicamente dal ricercatore (almeno una volta alla settimana), o con

un questionario che è stato completato dal paziente per registrare la presenza o l'assenza di diarrea. Nel caso di diarrea segnalata, i pazienti sono stati chiamati in ospedale per un test per la rilevazione della presenza di tossina del *C. difficile* nelle feci. È stato usato un kit ELISA, atto a rilevare la presenza di tossine di *C. difficile*. Secondo il protocollo di studio, campioni di feci di tutti i pazienti devono essere testati all'inizio dello studio, quando il disturbo della diarrea è stato segnalato e alla fine dello studio.

113 pazienti hanno completato lo studio (tasso di abbandono 16,3%). Gli autori hanno riscontrato la AAD su 7 dei 57 pazienti del gruppo di Actimel[®] e su 19 dei 56 pazienti del gruppo di controllo. In nessuno dei pazienti del gruppo Actimel[®] e in 9 pazienti del gruppo di controllo è stato riscontrato che la diarrea era associata alle tossine del *C. difficile*. Mancavano i dati sui test della tossina del *C. difficile* di 4 soggetti con diarrea (1 nel gruppo Actimel[®] e 3 nel gruppo di controllo). Il richiedente ha fornito un'analisi sulla presenza di AAD prima e dopo la dimissione dall'ospedale. La cosa interessante è che non c'era alcuna differenza significativa tra i gruppi nel verificarsi di AAD prima della dimissione ospedaliera (6 nel gruppo Actimel[®] contro 7 nel gruppo placebo), ma una differenza significativa tra i gruppi è stata osservata dopo che i soggetti sono stati dimessi dall'ospedale (0 nel gruppo Actimel[®] contro 12 nel gruppo di controllo). Il gruppo di esperti osserva che le tossine di *C. difficile* sono state misurate solo nei pazienti che hanno sviluppato AAD e che non c'erano dati sugli effetti di Actimel[®] sulla presenza di tossine di *C. difficile* nelle feci di pazienti senza AAD.

Il Panel NDA osserva una serie di punti deboli in questo studio:

- un potenziale influenzamento dei pazienti attraverso lo smascheramento dei prodotti;
- mentre le tossine di *C. difficile* (il fattore di rischio di AAD) sono state misurate nelle feci di tutti i pazienti all'inizio dell'intervento,

4.4. ACTIMEL[®] E RIDUZIONE DELLA PRESENZA DI TOSSINE DI CLOSTRIDIUM DIFFICILE NELL'INTESTINO

durante lo studio sono state misurate solo in 22 su 26 pazienti che avevano sviluppato la AAD;

- non c'erano dati sugli effetti di Actimel[®] sulla presenza di tossine di *C. difficile* nelle feci di pazienti che non avevano sviluppato la AAD. Questo è in contrasto con il protocollo di studio, secondo il quale i campioni di feci di tutti i pazienti sono stati testati all'inizio dello studio, quando il disturbo della diarrea è stato segnalato e alla fine dell'intervento.

Il Panel NDA ritiene che le carenze di questo studio limitano il suo valore come fonte di dati a sostegno dell'indicazione sulla salute.

- Il richiedente ha presentato uno studio in vitro sulla capacità di *Lc* DN-114 001 di inibire la crescita di *C. difficile* (Danone Research, 2010, non pubblicato). Secondo i dati forniti, il surnatante di *Lc* DN-114 001 è risultato positivo per la sua capacità di inibire la crescita di tre specie di patogeni: *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes* e *C. difficile*. Il ceppo di *Lc* DN-114 001 è stato coltivato tutta la notte, è stato poi recuperato il surnatante della coltura, il quale è stato applicato per 24 ore sulle piastre di agar con colonie del patogeno, in condizioni anaerobiche. Le piastre sono poi state controllate visivamente per vedere se c'era la presenza di zone di inibizione di crescita delle colonie di patogeno. Secondo i dati forniti, il surnatante di *Lc* DN-114 001 è risultato positivo per la sua capacità di inibire la crescita di tutti e tre i patogeni. Il Panel NDA ritiene che i risultati di questo studio in vitro non prevedono il verificarsi di un effetto inibitorio anche negli esseri umani.
- Cinque studi sull'uomo hanno esaminato il metabolismo e la sopravvivenza di *Lc* DN-114 001 e il suo impatto sul microbioma umano durante il suo transito gastrointestinale (Guerin-Danan et al., 1998; Guimaraes et al., 2010, non pubblicato; Oozeer et al., 2006; Rochet et al., 2006, 2008). Questi studi hanno dimostrato che *Lc* DN-114 001 può solo parzialmente sopravvivere al transito gastrointestinale. Guimaraes et al. (2010, non pubblicato) hanno dimostrato l'espressione di 10 geni di *Lc* DN-114 001 nelle feci umane dopo il transito gastrointestinale e non hanno trovato

prove di moltiplicazione. Anche i risultati di studi su animali hanno dimostrato che *Lc* DN-114 001 sopravvive parzialmente al transito gastrointestinale di topi e ratti. Il gruppo di esperti osserva che i dati umani e animali hanno sempre dimostrato una sopravvivenza parziale di *Lc* DN-114 001 durante il suo passaggio gastrointestinale senza moltiplicazione rilevabile.

Per quanto riguarda i possibili meccanismi attraverso cui Actimel[®] potrebbero ridurre il rischio di diarrea da *C. difficile* riducendo la presenza delle tossine del *C. difficile*, il richiedente avrebbe suggerito che Actimel[®] aumenta la resistenza contro la colonizzazione dei patogeni e inibisce la proliferazione degli agenti patogeni attraverso la modulazione del microbioma intestinale, la riduzione della permeabilità dell'epitelio intestinale, la modulazione dei recettori dell'epitelio intestinale e induzione della produzione di specifiche IgA.

- richiedente ha fornito due studi sull'uomo, sugli effetti di Actimel[®] sui patogeni gastrointestinali, ma senza fare riferimento a *C. difficile*. In uno studio controllato e randomizzato, a 1072 volontari anziani sono stati somministrati quotidianamente 2 bottigliette da 100 ml ognuna di Actimel[®] per oltre 3 mesi. Non c'è stata alcuna differenza nell'incidenza della presenza di agenti patogeni (Guillemard et al., 2010). In un altro RCT, a 250 volontari adulti giovani sono stati somministrati quotidianamente 2 bottigliette da 100 ml ognuna di Actimel[®] per 7 settimane. Anche in questo caso non c'è stata alcuna differenza nell'incidenza di malattie infettive comuni e nell'incidenza della presenza di agenti patogeni nelle feci (Danone, 2009; Niborski et al., 2009). Gli autori hanno rilevato un aumento significativo di *L. paracasei* nelle feci mediante un metodo di rilevamento che riguardava anche il ceppo DN-114 001. Il gruppo di esperti osserva che nessuna informazione è stata fornita su *C. difficile*. Il gruppo di esperti ritiene che questi due RCT non supportano l'effetto di Actimel[®] sulla riduzione dei patogeni gastrointestinali negli esseri umani.
- Tre altri studi umani indirizzati sugli effetti di Actimel[®] sul microbioma intestinale. In uno studio non controllato umano con 12 soggetti sani,

4.4. ACTIMEL[®] E RIDUZIONE DELLA PRESENZA DI TOSSINE DI CLOSTRIDIUM DIFFICILE NELL'INTESTINO

dopo 10 giorni di consumo giornaliero di 300 ml di Actimel[®] (Rochet et al., 2006) non si è verificato alcun cambiamento statisticamente significativo nei membri dominanti il microbioma intestinale, attività enzimatiche batteriche, pH e metaboliti (come ad esempio acidi grassi a corta catena). Ciò è stato confermato da un altro studio umano in 7 volontari dopo 8 giorni di consumo giornaliero di 300 ml Actimel[®] (Rochet et al., 2008) nei quali non è stato trovato nessun cambiamento statisticamente significativo delle proporzioni di 7 gruppi filogenetici (*Bacterioides*, *Bifidobacterium genus*, *C. coccoides*, *Atopobium*, *Lactobacilli-Enterococci*, *Streptococci-Lactococci*, e *Enterobacteria*). Inoltre Guerin Danan et al. (1998) che hanno studiato gli effetti del consumo giornaliero di 125 g Actimel[®] in 39 bambini di 10 -18 mesi di età, non hanno trovato alcuna modifica statisticamente significativa del numero degli anaerobi totali, bifidobatteri, *Bacteroides* e enterobatteri, metaboliti batterici e le attività enzimatiche batteriche (β -Galattosidase, α -Glucosidase, Nitrate reductase, Nitroreductase, β -Glucuronidase, β -Glucosidase) nelle feci alla fine dei 30 giorni di intervento. Sulla base dei parametri misurati, il gruppo di esperti ritiene che i tre studi sugli esseri umani non forniscono la prova che Actimel[®] può modulare il microbioma intestinale umano.

- Il richiedente ha fornito altri due studi su animali e tre studi in vitro sui possibili effetti di Actimel[®] o *Lc* DN-114 001 sui patogeni gastrointestinali. Il Panel NDA osserva che nessuno di questi cinque studi è stato valutato l'effetto di Actimel[®] su *C. difficile* (anzi quasi tutti gli studi facevano riferimento all'effetto di Actimel[®] sulla colonizzazione degli *E. coli* entero- invasivi). Il Panel NDA ritiene che le prove fornite non stabiliscono che gli effetti di Actimel[®] o *Lc* DN-114 001 osservati in questi studi sugli animali e in vitro possono prevedere la comparsa di tali effetti anche negli esseri umani.

Nel valutare le prove, il gruppo di esperti scientifici ha tenuto conto:

- che uno studio di intervento umano con Actimel[®] (Hickson et al., 2007; Bulpitt e Hickson, 2010 – non pubblicato) che ha dimostrato una riduzione

statisticamente significativa del rischio di CDAD ha avuto notevoli limitazioni, che vi erano dati limitati sugli effetti di Actimel[®] sulla riduzione delle tossine di *C. difficile* (il fattore di rischio) negli esseri umani;

- che uno studio (Danone Research, 2010, non pubblicato) che ha dimostrato un effetto inibitorio di *Lc* DN-114 001 sulla crescita di *C. difficile* in vitro non prevede il verificarsi di uno stesso effetto contro *C. difficile* negli esseri umani;
- che gli studi umani (Guerin-Danan et al., 1998; Guimaraes et al., 2010, non pubblicato; Oozer et al., 2006; Rochet et al., 2006, 2008) e animali hanno dimostrato una sopravvivenza parziale di *Lc* DN-114 001 durante il suo passaggio gastrointestinale;
- che cinque ulteriori studi umani (Guillemard et al., 2010; Danone, 2009; Niborski et al., 2009; Rochet et al., 2006; Rochet et al., 2008; Guerin Danan et al. (1998)) non supportano l'effetto dichiarato per Actimel[®] ;
- e che le prove fornite da altri due studi su animali e tre studi in vitro non dimostrano che gli effetti di Actimel[®] o *Lc* DN-114 001 sui patogeni intestinali si possano verificare anche negli esseri umani.

Il gruppo di esperti conclude che le prove fornite non sono sufficienti per stabilire un rapporto causa ed effetto tra il consumo di Actimel[®] e riduzione della rischio di diarrea da *C. difficile* attraverso la riduzione della presenza di tossine di *C. difficile*.

Conclusioni:

- Actimel[®] , l'alimento oggetto dell'indicazione sulla salute, è sufficientemente caratterizzato.
- L'effetto indicato è “diminuisce la presenza di tossine di *Clostridium difficile* nell'intestino di persone anziane suscettibili”. La popolazione bersaglio sono gli adulti con più di 50 anni in terapia antibiotica.
- Il Panel ritiene che la riduzione del rischio di diarrea associata al *C. difficile* attraverso la riduzione della presenza delle tossine del *C. difficile* è un effetto fisiologico benefico.

4.4. ACTIMEL® E RIDUZIONE DELLA PRESENZA DI TOSSINE DI CLOSTRIDIUM DIFFICILE NELL'INTESTINO

- Le prove fornite non sono sufficienti per stabilire un rapporto causa ed effetto tra il consumo di Actimel® e la riduzione della rischio di diarrea da *C. difficile* attraverso la riduzione della presenza di tossine di *C. difficile* .

La Commissione Europea, tenendo conto del Parere dell'EFSA, ha respinto, attraverso il Regolamento (UE) N. 1160/2011 del 14 novembre 2011, l'indicazione sulla salute riguardante gli effetti di Actimel®, un prodotto a base di latte fermentato contenente *Lactobacillus casei* DN-114 001 più la simbiosi dello yogurt sulla riduzione della presenza delle tossine di *Clostridium difficile* a livello intestinale. Tale indicazione sulla salute è stata considerata, dalla Commissione Europea, non conforme alle prescrizioni di cui al Regolamento (CE) n. 1924/2006 ed è stata quindi inclusa nell'elenco comunitario delle indicazioni respinte. Nell'elenco comunitario troviamo le seguenti informazioni:

Tipologia di claim	Sostanza nutritiva, sostanza, alimento o categoria di alimenti	Indicazione	Riferimento del parere EFSA	Regolamento della Commissione	Stato
Indicazione sulla salute ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 1, lettera a), che si riferisce alla riduzione dei rischi di malattia	ACTIMEL® <i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 più simbiosi dello yogurt	Il latte fermentato contenente il ceppo probiotico <i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 più la simbiosi dello yogurt riduce la presenza di tossine di <i>Clostridium difficile</i> a livello intestinale (delle persone anziane suscettibili). La presenza delle tossine di <i>Clostridium difficile</i> è associata all'incidenza di diarrea acuta.	Q-2009-00776	REGOLAMENTO (CE) N. 1160/2011 DELLA COMMISSIONE del 14 novembre 2011	Non autorizzato

Capitolo 5

Conclusioni

Il Regolamento 1924/2006 offre l'opportunità alle aziende del settore alimentare di fare uso in etichetta, nella pubblicità e nella presentazione dei prodotti alimentari di indicazioni nutrizionali e sulla salute purché queste siano conformi a quanto previsto dal Regolamento stesso ed espressamente autorizzate dalla Commissione Europea. Un'indicazione nutrizionale afferma o suggerisce che un alimento ha proprietà nutrizionali benefiche, quali ad esempio: “senza grassi”, “senza zuccheri aggiunti” oppure “fonte di fibre”. Un'indicazione sulla salute, invece, è costituita da qualsiasi affermazione figurante sull'etichetta, oppure utilizzata a fini pubblicitari o di commercializzazione, secondo la quale il consumo di un determinato alimento può essere benefico per la salute, ad esempio l'affermazione che un prodotto alimentare può contribuire a rafforzare le difese naturali dell'organismo oppure migliorare le capacità di apprendimento. Secondo il Regolamento 1924/2006, l'impiego di indicazioni nutrizionali e sulla salute è permesso soltanto se sono rispettate le seguenti condizioni:

1. si è dimostrato che la presenza, l'assenza o il contenuto ridotto in un alimento o categoria di alimenti di una sostanza nutritiva o di altro tipo rispetto alla quale è fornita l'indicazione ha un effetto nutrizionale o fisiologico benefico, sulla base di prove scientifiche generalmente accettate;
2. la sostanza nutritiva o di altro tipo rispetto alla quale è fornita l'indicazione:

-
- è contenuta nel prodotto finale in quantità tale da produrre l'effetto nutrizionale o fisiologico indicato, sulla base di prove scientifiche generalmente accettate, o
 - non è presente o è presente in quantità ridotta, in modo da produrre l'effetto nutrizionale o fisiologico indicato, sulla base di prove scientifiche generalmente accettate;
3. la sostanza nutritiva o di altro tipo per la quale è fornita l'indicazione si trova in una forma utilizzabile dall'organismo;
 4. la quantità del prodotto tale da poter essere ragionevolmente consumata fornisce una quantità significativa della sostanza nutritiva o di altro tipo cui si riferisce l'indicazione, ai sensi della legislazione comunitaria o, in mancanza di tali regole, una quantità tale da produrre l'effetto nutrizionale o fisiologico indicato, sulla base di prove scientifiche generalmente accettate;

Tutte le indicazioni sulla salute e nutrizionali non conformi a quanto previsto dal Reg. 1924/2006 sono vietate. Le indicazioni nutrizionali sono consentite solo se elencate nell'allegato al Regolamento, nel quale per ogni indicazione nutrizionale sono riportate anche le relative condizioni di applicazione. Le indicazioni sulla salute permesse devono essere autorizzate dalla Commissione Europea ed incluse nel Registro comunitario. Esse, inoltre, sono consentite solo se sull'etichettatura, nella presentazione e nella pubblicità sono comprese le seguenti informazioni:

- Dicitura relativa all'importanza di una dieta varia ed equilibrata e di uno stile di vita sano;
- Quantità dell'alimento e modalità di consumo necessarie per ottenere l'effetto benefico indicato;
- Se del caso, dicitura rivolta alle persone che dovrebbero evitare di consumare l'alimento;
- Appropriata avvertenza per i prodotti che potrebbero presentare un rischio per la salute se consumati in quantità eccessive.

Il fine principale del Regolamento comunitario 1924/2006 è di garantire un elevato livello di tutela dei consumatori, i quali potrebbero essere fuorviati da indicazioni non veritiere. È a tal fine che EFSA, Commissione Europea e Stati membri hanno svolto e stanno tutt'ora svolgendo un importante lavoro di selezione delle indicazioni salutistiche basate su prove scientifiche sufficienti e adeguate a sostegno del beneficio rivendicato dall'indicazione stessa. Questa attività delle istituzioni permette di evitare che nel mercato europeo vengano utilizzate indicazioni salutistiche prive di fondamento scientifico impendendo situazioni di concorrenza sleale nei confronti di quelle aziende che, invece, utilizzano indicazioni basate su complesse conoscenze scientifiche maturate attraverso anni di ricerche e studi. Il raggiungimento di questo risultato ha richiesto la realizzazione di un complesso metodo per la verifica e l'autorizzazione nell'uso di specifiche indicazioni sulla salute. Basti pensare all'intenso lavoro svolto – iniziato nel 2008 e conclusosi 5 anni dopo, nel 2012 – per definire l'elenco delle 222 indicazioni sulla salute. L'EFSA infatti ha dovuto passare in rassegna, in questo periodo, europea oltre 4000 valutazioni scientifiche su altrettante indicazioni sulla salute proposte dalle diverse autorità competenti a livello nazionale. Un particolare interesse riveste la procedura di autorizzazione, ovvero il processo di valutazione scientifica svolto dall'EFSA, con conseguente elaborazione dei pareri scientifici. Le opinioni scientifiche redatte dal Panel NDA dell'EFSA che sono state prese in rassegna sono relative alle indicazioni sulla salute associate ad alcuni lattici fermentati funzionali ed i relativi claim. Dall'analisi dei tre pareri emerge che solo un'indicazione su tre risulta basata, secondo l'EFSA, su prove scientifiche sufficienti e adeguate a stabilire un rapporto di causa/effetto tra il consumo dell'alimento/co-stituente oggetto dell'indicazione e l'effetto rivendicato nell'uomo. Questo piccolo esempio rispecchia un panorama molto più ampio in cui gli esiti negativi sono risultati molto frequenti a causa soprattutto della mancanza di studi scientifici (soprattutto studi clinici) a sostegno dell'effetto rivendicato dall'indicazione sulla salute. A mio parere un aspetto molto importante da tenere in considerazione sarebbe quello di incentivare economicamente le aziende disponibili a investire in nuove ricerche, specialmente su indicazioni che, pur se non ancora autorizzabili, dispongono già di dati promettenti. È il caso dei probiotici, fin'ora nessuna indicazione sulla salute associata ai probiotici è stata valutata positivamente da parte dell'EFSA e autorizzata dalla Commissione Europea, soprattutto a causa della mancanza di dati necessari

per un'adeguata caratterizzazione del ceppo in esame, o a causa della carenza di prove scientifiche a sostegno del beneficio sulla salute rivendicato. Per questo motivo le indicazioni sulla salute che non hanno superato l'esame dell'Efsa non devono essere considerate automaticamente prive di evidenze scientifiche, e classificate come false e ingannevoli. A volte si tratta di diciture che si basano su risultati di ricerche scientifiche non ancora definitivi.

Bibliografia

- [1] Indicazioni nutrizionali e sulla salute in materia di alimenti nell'Unione Europea. *Rodolfo Paoletti, Andrea Poli, Vittorio Silano, Gianclaudio Andreis, Ed. Tecniche Nuove*
- [2] <http://www.efsa.europa.eu/it/>
- [3] <http://ec.europa.eu/nuhclaims>
- [4] <http://www.assolatte.it/assolatte/index.jsp>
- [5] <http://www.ilfattoalimentare.it/>
- [6] <http://ammattilaiset.valio.fi/portal/page/portal/valiocom>
- [7] <http://www.actimel.it/>
- [8] <http://www.danacol.it/>
- [9] http://www.danacol.it/prove_scientifiche/default.aspx
- [10] The EFSA Journal (2009) 1177, 1-12
- [11] The EFSA Journal (2008) 824, 1-12
- [12] The EFSA Journal 2010; 8(12): 1903
- [13] <http://www.federica.unina.it/farmacia/biochimica-far/metabolismo-colesterolo-lipoproteine-trasporto-lipidi/>
- [14] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16364832>

- [15] EFSA Journal 2009; 7 (11): 1386 [10 pp]
- [16] <http://www.efsa.europa.eu/it/press/news/110728.htm>
- [17] Indicazioni nutrizionali e sulla salute relative agli alimenti (reg. CE n. 1924/06), LINEE GUIDA DI FEDERALIMENTARE
- [18] <http://www.salute.gov.it/nutrizione/>
- [19] Dossier scientifico su probiotici e prebiotici. *A cura di Franca Marangoni e Andrea Poli, Nutrition Foundation of Italy*
- [20] Linee guida sui probiotici (Indicazioni per alimenti e integratori contenenti microrganismi (batteri e/o lieviti) probiotici, tradizionalmente utilizzati per gli equilibri della flora intestinale), *Ministero della Salute, DIPARTIMENTO SANITA' PUBBLICA VETERINARIA, SICUREZZA ALIMENTARE E DEGLI ORGANI COLLEGIALI E DIREZIONE GENERALE IGIENE E SICUREZZA DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UFFICIO IV EX DGSAN*
- [21] LATTE E PRODOTTI FUNZIONALI: LA NUOVA GENERAZIONE. *Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione – INRAN*
- [22] Efficacia e sicurezza d'uso degli alimenti contenenti fitosteroli. *Roberta Di Benedetto, Stefania Giammarioli, Roberta Masella e Paolo Aureli Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e per i Rischi Alimentari- Istituto Superiore di Sanità*
- [23] <http://www.scienzeneews.it/benessere/fitosteroli-dai-vegetali-un-aiuto-per-ridurre-il-colesterolo.html>
- [24] <http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/12/479>
- [25] <http://www.federalimentare.it/>
- [26] Latte-fermentati funzionali probiotici: nuove opportunità per il benessere dell'uomo, *prof V. Bottazzi, Direttore Istituto di Microbiologia e Centro Ricerche Biotecnologiche Università Cattolica, Piacenza e Cremona.*

- [27] Microbiologia generale e agraria. *Bruno Biavati, Claudia Sorlini*
- [28] GU L 404 del 30.12.2006, pag. 9
- [29] GU L 39 del 13.2.2008, pag. 8.
- [30] GU L 39 del 13.2.2008, pag. 14.
- [31] GU L 109 del 19.4.2008, pag. 11.
- [32] GU L 314 del 1.12.2009, pag. 34.
- [33] GU L 186 del 30.6.1989, pag. 27.
- [34] GU L 229 del 30.8.1980, pag. 1.
- [35] GU L 330 del 5.12.1998, pag.32.
- [36] GU L 183 del 12.7.2002, pag. 51.
- [37] GU L 109 del 6.5.2000, pag. 29
- [38] DECRETO LEGISLATIVO 27 GENNAIO 1992, N. 109. Attuazione delle direttive 89/395/CEE e 89/396 CEE concernenti l'etichettatura, la presentazione e la pubblicità dei prodotti alimentari (Suppl. Ord. n.31 alla G.U. 17.02.1992 n. 39)
- [39] GU L 376 del 27.12.2006, pag. 21. Direttiva 2006/114/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 concernente la pubblicità ingannevole e comparativa
- [40] GU L 276 del 6.10.1990, pag. 40. Direttiva del Consiglio del 24 settembre 1990 relativa all'etichettatura nutrizionale dei prodotti alimentari
- [41] GU L 55 del 6.3.1996, pag. 22. Direttiva della Commissione del 26 febbraio 1996 sugli alimenti destinati a diete ipocaloriche volte alla riduzione del peso
- [42] GU L 339 del 6.12.2006, pag. 16.
- [43] GU L 055 del 6.03.1996, pag. 22.

- [44] GU L 401 del 30.12.2006, pag. 1.
- [45] GU L 91 del 7.4.1999, pag. 29.
- [46] :GU L 404 del 30.12.2006, pag. 26
- [47] GU L 124 del 20.5.2009, pag. 21.
- [48] GU L 43 del 14.2.1997, pag. 1.
- [49] Decreto Ministeriale 27 febbraio 1996, n. 209 (in Suppl. ordinario n. 69, alla Gazzetta Ufficiale n. 96, del 24 aprile). Regolamento concernente la disciplina degli additivi alimentari consentiti nella preparazione e per la conservazione delle sostanze alimentari in attuazione delle direttive n. 94/34/CE, n. 94/35/CE, n. 95/2/CE e 95/31/CE.
- [50] GU L 37 del 10.2.2010, pag. 16
- [51] *Guida scientifica e tecnica per la preparazione e presentazione delle domande di autorizzazione delle indicazioni sulla salute*, The EFSA Journal (2007) 530,1-44
- [52] *Guida per la fase antecedente la presentazione della domanda per l'autorizzazione delle indicazioni sulla salute in materia di alimenti*,
http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2007/l.012//_01220070118en00030018.pdf
- [53] *Guida all'attuazione del regolamento 1924/2006*
http://ec.europa.eu/food/labellingnutrition/claims/index_en.htm
14/12/2007
- [54] AbuMweis SS, Barake R, Jones PJ, 2008. *Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A meta-analysis of randomized controlled trials*. Food Nutr. Res; 52. doi: 10.3402/fnr.v52i0.1811.
- [55] Ashwell M, 2004. *An innovative health claim submission by Danone UK to the JHCI for consideration by the JHCI Expert Committee at its meeting on 25th November 2004*. Unpublished Report.

- [56] The EFSA Journal (2009) 1177, 10-12
- [57] Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, Pucino F, Csako G, 2005. *Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus policosanol. Pharmacotherapy.* Feb; 25(2):171-83.
- [58] Danacol Meta-analysis (2008). Study NU263. Unpublished report.
- [59] Denke MA, 2005. *Diet, lifestyle, and nonstatin trials: review of time to benefit.* Am. J. Cardiol. 96, 3F-10F.
- [60] Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, Trautwein EA, 2009. *Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake J Nutr 139(2):271-84. Epub 2008 Dec 17.* Review.
- [61] EFSA (European Food Safety Authority), 2009. *Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006..* The EFSA Journal (2009) 1175, 1-9.
- [62] Gordon DJ, 2000. *Cholesterol lowering reduces mortality. The Statins. In Cholesterol-Lowering Therapy. Evaluation of Clinical Trial Evidence.* Grundy SM (ed.) Marcel Dekker Inc., pp. 299-311.
- [63] Hansel B, Nicolle C, Lalanne F, Tondu F, Lassel T, Donazzolo Y, Ferrières J, Krempf M, Schlienger JL, Verges B, Chapman MJ, Bruckert E, 2007. *Effect of low-fat, fermented milk enriched with plant sterols on serum lipid profile and oxidative stress in moderate hypercholesterolemia.* Am. J. Clin. Nutr. 2007 Sep;86(3):790-6.
- [64] Hendriks HF, Weststrate JA, Van Vliet T, Meijer GW, 1999. *Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects.* Eur. J. Clin. Nutr.; 53: 319-327.

- [65] Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R, 2003. *Stresa Workshop Participants, 2003. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels*. Mayo Clin. Proc. 78, 965-978.
- [66] Law M, 2000. *Plant sterol and stanol margarines and health*. B.M.J. 320, 861-864.
- [67] Mannarino E, Pirro M, Cortese C, Lupattelli G, Siepi D, Mezzetti A, Bertolini S, Parillo M, Fellin R, Pujia A, Averna M, Nicolle C, Notarbartolo A., 2008. *Effects of a phytosterol- enriched dairy product on lipids, sterols and 8-isoprostane in hypercholesterolemic patients: a multicenter Italian study*. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2009 Feb;19(2):84-90. Epub 2008 Aug 31.
- [68] Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Brown SE, Gould KL, Merritt TA, Sparler S, Armstrong WT, Ports TA, Kirkeeide RL, Hogeboom C, Brand RJ, 1998, erratum in 1999. *Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease*. JAMA 280, 2001-2007, erratum 281, 1380.
- [69] Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J, 2005. *Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial*. JAMA 294, 2437-2445.
- [70] The EFSA Journal (2009) 1177, 11-12
- [71] Plana N, Nicolle C, Ferre R, Camps J, Cos R, Villoria J, Masana L, 2007. *Plant sterol-enriched fermented milk enhances the attainment of LDL-cholesterol goal in hypercholesterolemic subjects*. Eur. J. Nutr. 2008 Feb;47(1):32-9.
- [72] Rudkowska I, AbuMweis SS, Nicolle C, Jones PJ, 2008. *Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols in low-fat yogurt consumed as a snack or with a meal*. J. Am. Coll. Nutr. Oct;27(5):588-95.

- [73] Van Horn L, Mc Coin M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JA, Champagne CM, Karmally W, Sikand G, 2008. *The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease*. J. Am. Diet Assoc. 108, 287-331.
- [74] WHO (World Health Organisation), 2002. *The World Health Report 2002-Reducing Risks, Promoting Healthy Life*.
<http://www.who.int/whr/2002/en/>.
- [75] Barbut F and Petit JC, 2001. Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections. *Clinical Microbiology and Infection*;7:405-10.
- [76] Bulpitt CJ, 2009, study report, unpublished. Study (2000-2001) of a probiotic Lactobacillus preparation in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea.
- [77] Bulpitt CJ and Hickson M, 2010, study report, unpublished. Use of probiotic Lactobacillus reparation to prevent diarrhoea associated with AB: randomised double blind control controlled trial. Version 1.3 - of 28 May 2010.
- [78] Danone, 2009. Dossier submitted on a health claim application on fermented milk containing Lactobacillus casei DN-114 001 plus yoghurt symbiosis (Actimel®) and “decreases presence of Clostridium difficile toxins in the gut of susceptible ageing people” pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006 (Claim serial No: 0260_FR). September 2009. Submitted by Danone France.
- [79] Danone Research, 2010. Unpublished summary report on the antimicrobial activity of L. casei DN-114001 and other lactobacilli strains from Danone’s strain collection.
- [80] Diancourt L, Passet V, Chervaux C, Garault P, Smokvina T and Brisse S, 2007. Multilocus sequence typing of Lactobacillus casei reveals a clonal population structure with low levels of homologous recombination. *Applied and Environmental Microbiology*, 73, 6601-6611.
- [81] Djouzi Z, Andrieux, C, Degivry M-C, Bouley C, Szylit O, 1997. The association of yoghurt starters with Lactobacillus casei DN-114 001 in fermented milk

- alters the composition and metabolism of intestinal microflora in germ-free rats and in human flora-associated rats. *Journal of Nutrition*, 127, 2260-2266.
- [82] D'Souza AL, Rajkumar C, Walters J, Rogers T, Bulpitt C, 2003. Unpublished protocol for the study of a probiotic *Lactobacillus* preparation in the prevention of antibiotic-associated diarrhea (study protocol of the "Hickson Study").
- [83] Freitas M, Tavan E, Cayuela C, Diop L, Sapin C., Trugnan G, 2003. Host-pathogens cross-talk. Indigenous bacteria and probiotics also play the game. *Scientiae forum – Models and Speculations. Biology of the Cell*, 95 503–506.
- [84] Guerin-Danan C, Chabanet C, Pedone C, Popot F, Vaissade P, Bouley C, Szytli O, Andrieux C, 1998. Milk fermented with yogurt cultures and *Lactobacillus casei* compared with yogurt and gelled milk: influence on intestinal microflora in healthy infants. *American Journal of Clinical Nutrition*, 67, 111-117.
- [85] Guerin-Danan C, Meslin JC, Chambard A, Charpilienne A, Relano P, Bouley C, Cohen J, Andrieux C, 2001. Food Supplementation with Milk Fermented by *Lactobacillus casei* DN-114 001 Protects Suckling Rats from Rotavirus-Associated Diarrhea. *Journal of Nutrition*, 131(1): 111-117.
- [86] Guillemard E, Tondu F, Lacoïn F, Schrezenmeir J, 2010. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*;103(1):58-68.
- [87] Guimaraes V, Mater DDG, Furet JP, Goupil-Feuillerat N, Combrisson J, Langella P, Smokvina T, Corthier G, Oozeer R, 2010. Impact of the human gut on *Lactobacillus casei* DN-114 001 gene expression 2010. Unpublished manuscript.
- [88] Hickson M, D'Souza AL, Rajkumar C, Bulpitt CJ, Muthu N, Rogers TR and Want S, 2007. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with AB: randomised double blind control controlled trial. *British Medical Journal*, 335, 80-83.

- [89] Houlder SL, Sivapathasuntharam D, Tangiisuran B, Wright J, Rajkumar C, 2009. Unpublished study report on probiotics for the prevention of *Clostridium difficile* acquisition in an elderly inpatient population.
- [90] Ingrassia I, Leplingard A, Darfeuille-Michaud A, 2005. *Lactobacillus casei* DN-114 001 inhibits the ability of adherent-invasive *Escherichia coli* isolated from Crohn's disease patients to adhere to and to invade intestinal epithelial cells *Applied and Environmental Microbiology*;71(6):2880-7.
- [91] JCICSB (Judicial Commission of the International Committee on Systematics of Bacteria), 2008. The type strain of *Lactobacillus casei* is ATCC 393, ATCC 334 cannot serve as the type because it represents a different taxon, the name *Lactobacillus paracasei* and its subspecies name are not rejected and the revival of the name *Lactobacillus zeae* contravenes Rules 51b (1) and (2) of the International Code of Nomenclature of Bacteria. Opinion 82. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 58, 1764-1765.
- [92] Karlström O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG, 1998. A prospective nationwide study of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Sweden. The Swedish *C. difficile* Study Group. *Clinical Infectious Diseases*, 26, 141-145. Kuijper EJ and van Dissel JT, 2008. Spectrum of *Clostridium difficile* infections outside health care facilities. *CMAJ*; 179(8):747-8.
- [93] McFarland LV, 2008. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiologia*, 3, 563-578.
- [94] Medici M, Vinderola CG, Weill R, Perdígón G, 2005. Effect of fermented milk containing probiotic bacteria in the prevention of an enteroinvasive *Escherichia coli* infection in mice. *Journal of Dairy Research*, 72(2):243-9.
- [95] Niborski V, Wang XF, Tanguy J , Borgiès B, Jost D, Ernouf C, Le Dreff P, Clément-Bollé C, Heyer V. (2009). Unpublished manuscript abstract: Consumption of a fermented dairy drink containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 reduces the duration of common infectious disease and improves quality of life in adults exposed to a multi-stressor situation: randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

- [96] Oozeer R, Goupil-Feuillerat N, Alpert CA, van de Guchte M, Anba J, Mengaud J and Corthier G, 2002. *Lactobacillus casei* is able to survive and initiate protein synthesis during its transit in the digestive tract of human flora-associated mice. *Applied and Environmental Microbiology* 68, 3570-3574.
- [97] Oozeer R, Mater DD, Goupil-Feuillerat N and Corthier G, 2004. Initiation of protein synthesis by a labeled derivative of the *Lactobacillus casei* DN-114 001 strain during transit from the stomach to the cecum in mice harboring human microbiota. *Appl Environ Microbiol* 70, 6992-6997.
- [98] Oozeer, R.; Leplingard, A.; Mater, D.D.; Mogenet, A.; Michelin, R.; Seksek, I.; Marteau, P.; Dore, J.; Bresson, J-L. and Corthier, G., 2006. Survival of *Lactobacillus casei* in the human digestive tract after consumption of fermented milk. *Applied and Environmental Microbiology*, 72, 5615-5617.
- [99] Parassol N, Freitas M, Thoreux K, Dalmaso G, Bourdet-Sicard R and Rampal P, 2005. *Lactobacillus casei* DN-114 001 inhibits the increase in paracellular permeability of enteropathogenic *Escherichia coli*-infected T84 cells. *Research in Microbiology*, 156, 256-262.
- [100] Rochet V, Rigottier-Gois L, Sutren M, Kremetski M-N, Anderieux C, Furet J-P, Tailliez P, Levenez F, Mogenet A, Bresson J-L, Meance S, Cayuela C, Leplingard A and Dore J, 2006. Effects of orally administered *Lactobacillus casei* DN-114 001 on the composition or activities of the dominant faecal microbiota in healthy humans. *British Journal of Nutrition*, 95, 421-429.
- [101] Rochet V, Rigottier-Gois L, Levenez F, Cadiou J, Marteau P, Bresson JL, Goupil-Feuillerat N and Doré J, 2008. Modulation of *Lactobacillus casei* in ileal and fecal samples from healthy volunteers after consumption of a fermented milk containing *Lactobacillus casei* DN-114 001Rif. *Canadian Journal of Microbiology*, 54, 660-667.
- [102] Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granstrom G, Lagergren L, Englund G, Nord CE, Svenungsson B, 2001. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a

- prospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 47(1):43-50.
<http://jac.oxfordjournals.org/cgi/reprint/47/1/43.pdf>
- [103] Hamilton PK, Lockhart CJ, Quinn CE, McVeigh GE, 2007. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Clin. Sci.* 113, 157-170.
- [104] Jauhiainen T, Vapaatalo H, Poussa T, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Korpela R, 2005. *Lactobacillus helveticus* fermented milk lowers blood pressure in hypertensive subjects in 24-h ambulatory blood pressure measurement. *Am. J. Hypertens.* 18, 1600-1605.
- [105] Jauhiainen T, Rönnback M, Vapaatalo H, Wuolle K, Kautiainen H, Korpela R, 2007. *Lactobacillus helveticus* fermented milk reduces arterial stiffness in hypertensive subjects. *Int. Dairy. J.* 17, 1209-11.
- [106] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries, 2006. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart. J.* 27, 2588-605.
- [107] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology, 2007. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension

of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 25, 1105-87.

- [108] Unpublished study. Long-term intervention with *Lactobacillus helveticus* fermented milk improves arterial stiffness in hypertensive subjects.

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare il dott. Fabio Grigolo per aver curato l'impaginazione dell'elaborato e il dott. Paolo Patruno di Federalimentare per le informazioni e il materiale fornitomi.