

# Nutraceutici: Stato dell'arte

**Arrigo F.G. Cicero**

*Dip. Di Scienze mediche e chirurgiche*

*Alma Mater Studiorum Università di Bologna*

*Direttivo Nazionale Società Italiana Nutraceutica*

# Definizione di nutraceutico

- **Sostanza naturale (prevalentemente di origine vegetale) con proprietà farmacologiche dimostrabili ed effetti biologici positivi sulla salute umana.**

# Definizione di nutraceutico

- **Sostanza naturale (prevalentemente di origine vegetale) con proprietà farmacologiche dimostrabili ed effetti biologici positivi sulla salute umana.**
- **In Italia sono commercializzati come integratori alimentari, con procedura di silenzio-assenso, e sono soggetti alla normativa Claims dell'EFSA**

# Una definizione: numerosi problemi

- Per definizione, in quanto integratori, dovrebbero «integrare» (e quindi trovarsi naturalmente in alimenti o bevande)
- Per definizione, in quanto integratori, non dovrebbero avere attività farmacologica né terapeutica
- Gli Health Claims si basano più sull'evidenza di efficacia (efficacy evidence) che sulla evidenza di efficacia clinica (clinical efficacy)
- -> Dobbiamo fidarci della letteratura scientifica e delle aziende...

# I campi più studiati

- **Dislipidemie**
- **Ipertensione arteriosa**
- **Ipertrofia prostatica benigna**
- **Prevenzione recidive infezioni urinarie**
- **Sindrome menopausale**
- **Disbiosi**
- **Immunostimolazione**
- **Neuropatie periferiche**
- **Sindromi ansioso-depressive**
- **...**

# I campi più studiati con outcomes intermedi o forti

- *Dislipidemie* <-
- *Ipertensione arteriosa*
- *Ipertrofia prostatica benigna*
- *Prevenzione recidive infezioni urinarie*
- **Sindrome menopausale**
- **Disbiosi**
- **Immunostimolazione**
- **Neuropatie periferiche**
- **Sindromi ansioso-depressive**
- ...

# La difficoltà di identificare un principio attivo

- **Non basta dire «Riso rosso»... Non basta dire «Q10»...**
- **Per la pianta è necessario capire se la letteratura si basa su di uno specifico estratto, con una specifica titolazione in principio attivo (se noto, se associato a molecole attive, anche tossiche), somministrato in uno specifico contesto**
- **Per il nutraceutico «molecolare» è necessario capire la formulazione farmaceutica (tipo di rilascio, tipo di emulsione, stato di ossidazione/riduzione, etc.)**

# Ricordare i livelli di evidenza scientifica

- Farmacologia di base: farmacodinamica
- Farmacologia clinica: farmacocinetica
- Case report
- Dato epidemiologico
- Impiego tradizionale
- Metanalisi di studi epidemiologici
- Case series/Studio in aperto
- Studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo
- Metanalisi di studi clinici randomizzati in doppio cieco

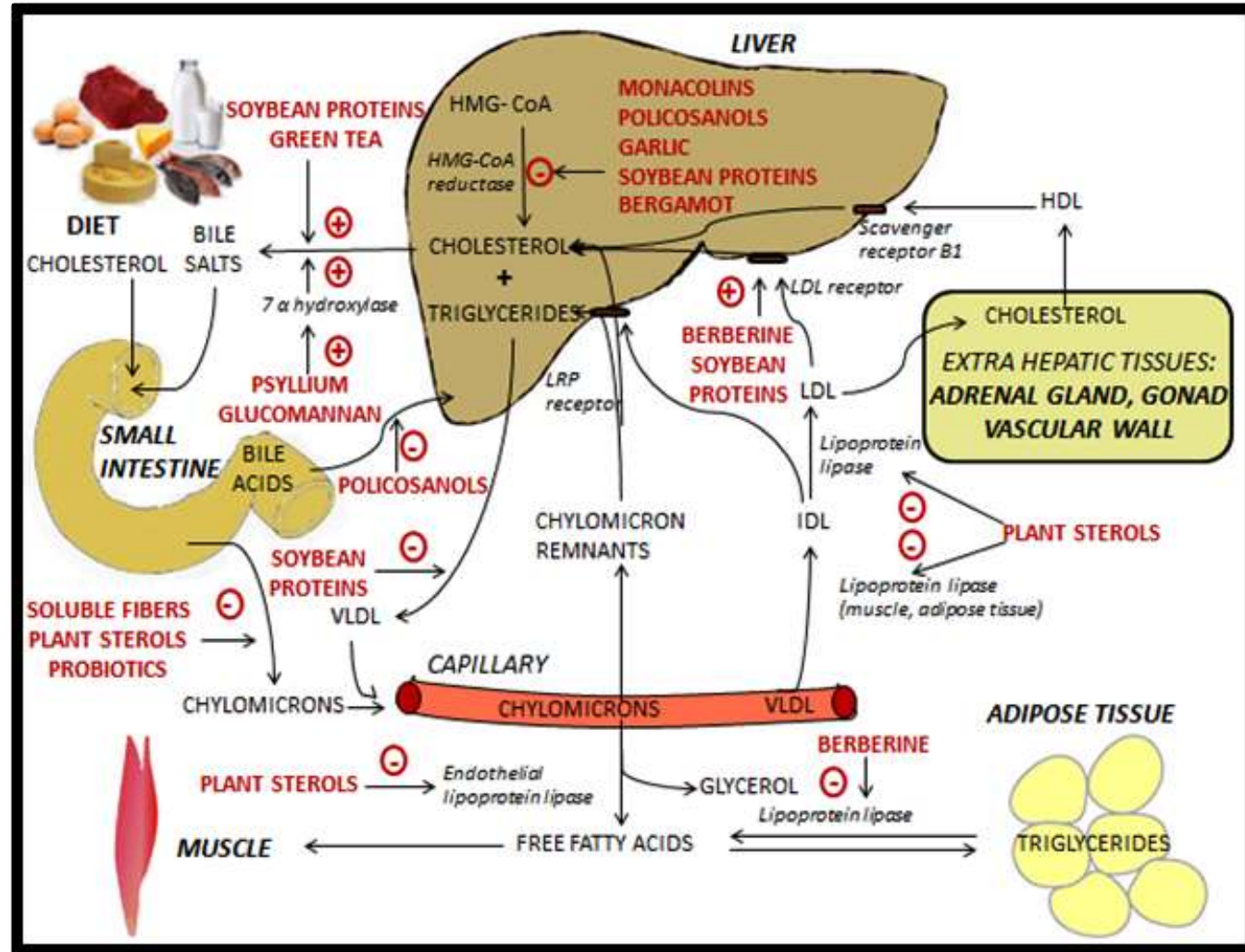




# La propedeutica: un esempio

- Impiego tradizionale
- Studi biochimici per identificare il principio attivo
- Farmacologia di base: studi su modello animale

# Lipid-lowering nutraceuticals: sites of action



Cicero AFG, Colletti A.  
In: Combined therapy.  
Springer-Verlag. 2015

# Evidence/Efficacy

	Clinical evidence	Clinical efficacy
Red Yeast Rice	+++	+++
Berberine	++	++
Soluble Fibers	+++	+
Phytosterols	+++	+
Garlic	++	+
Policosanols	++	+/-
Vegetal proteins	++	+
Tocotrienols	+	+
Panthenine	+	+
Probiotics	+	+

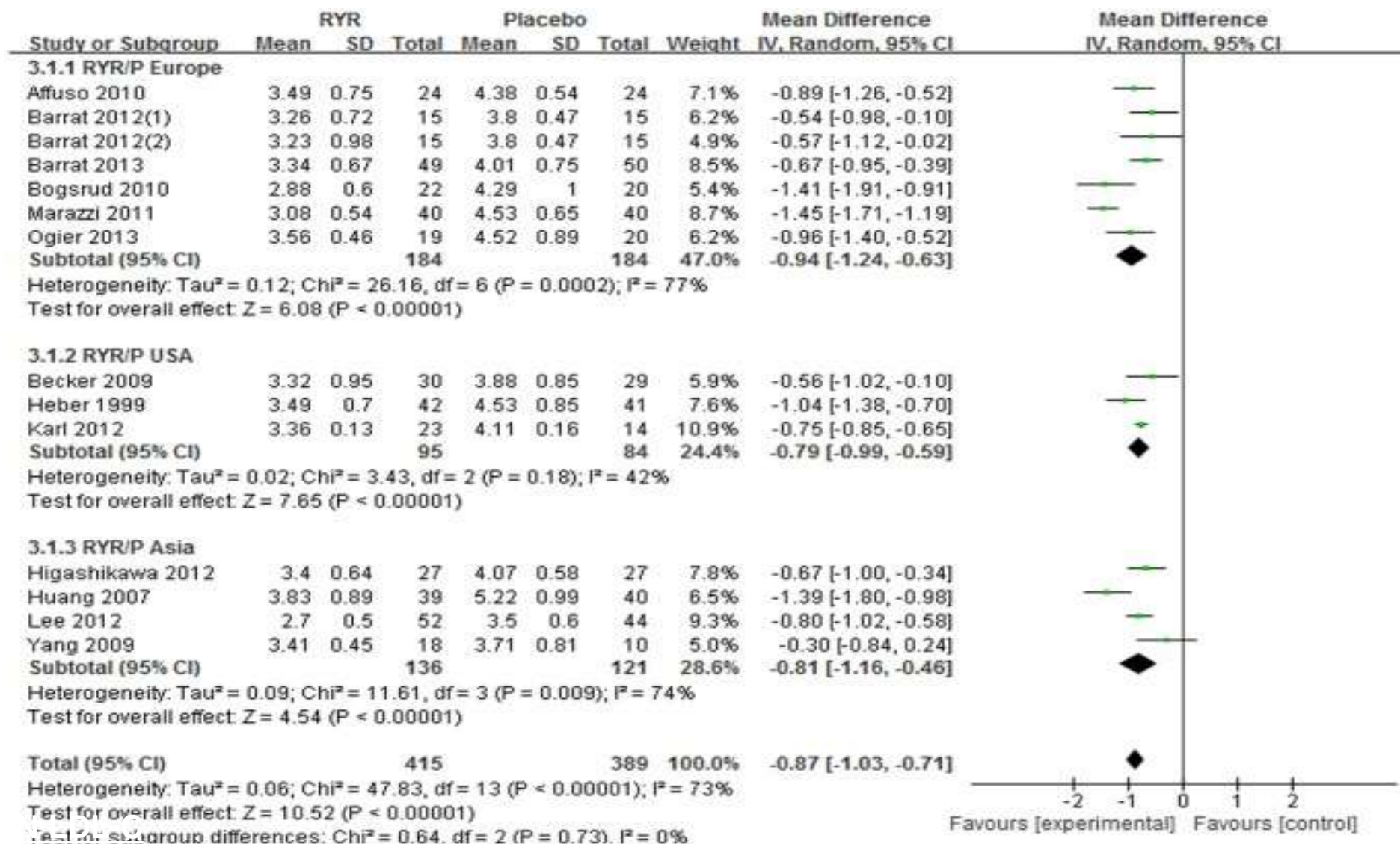
# Ricordare i livelli di evidenza scientifica

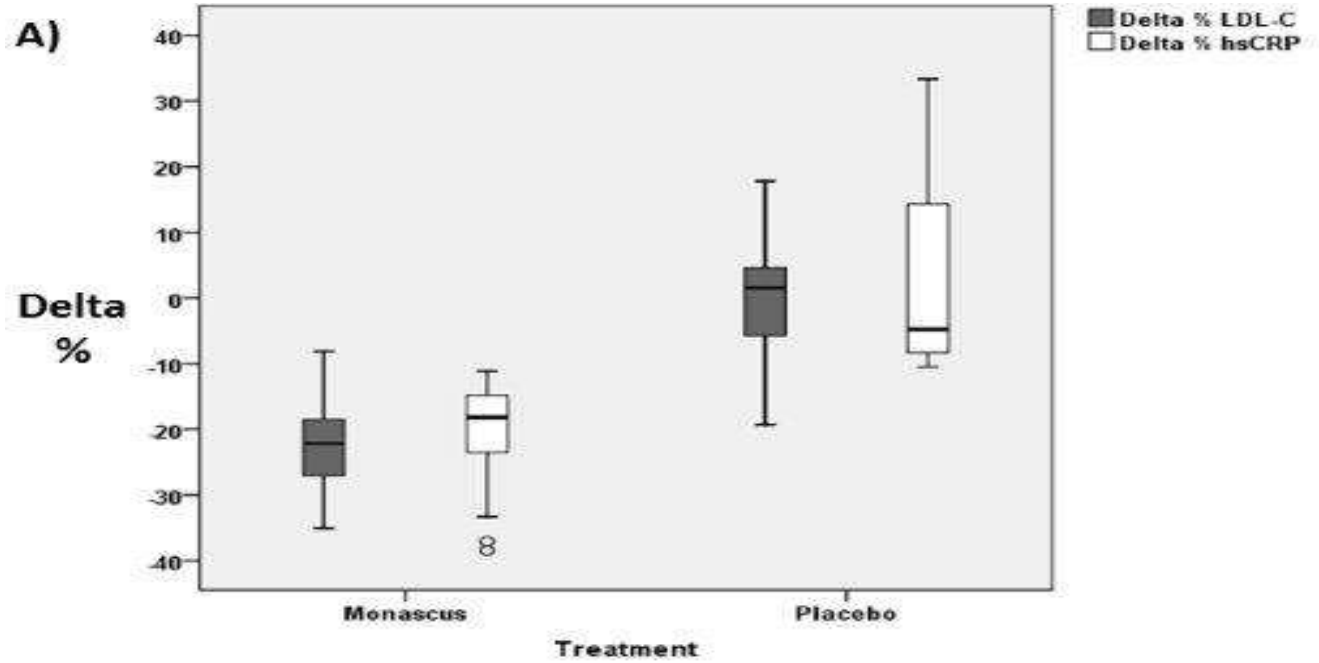
- Farmacologia di base: farmacodinamica
- Farmacologia clinica: farmacocinetica
- Case report
- Dato epidemiologico
- Impiego tradizionale
- Metanalisi di studi epidemiologici
- **Case series/Studio in aperto**
- **Studio clinico randomizzato in doppio cieco con controllo**
- **Metanalisi di studi clinici randomizzati in doppio cieco**

## Ricordando che ... non basta dire «Trial»

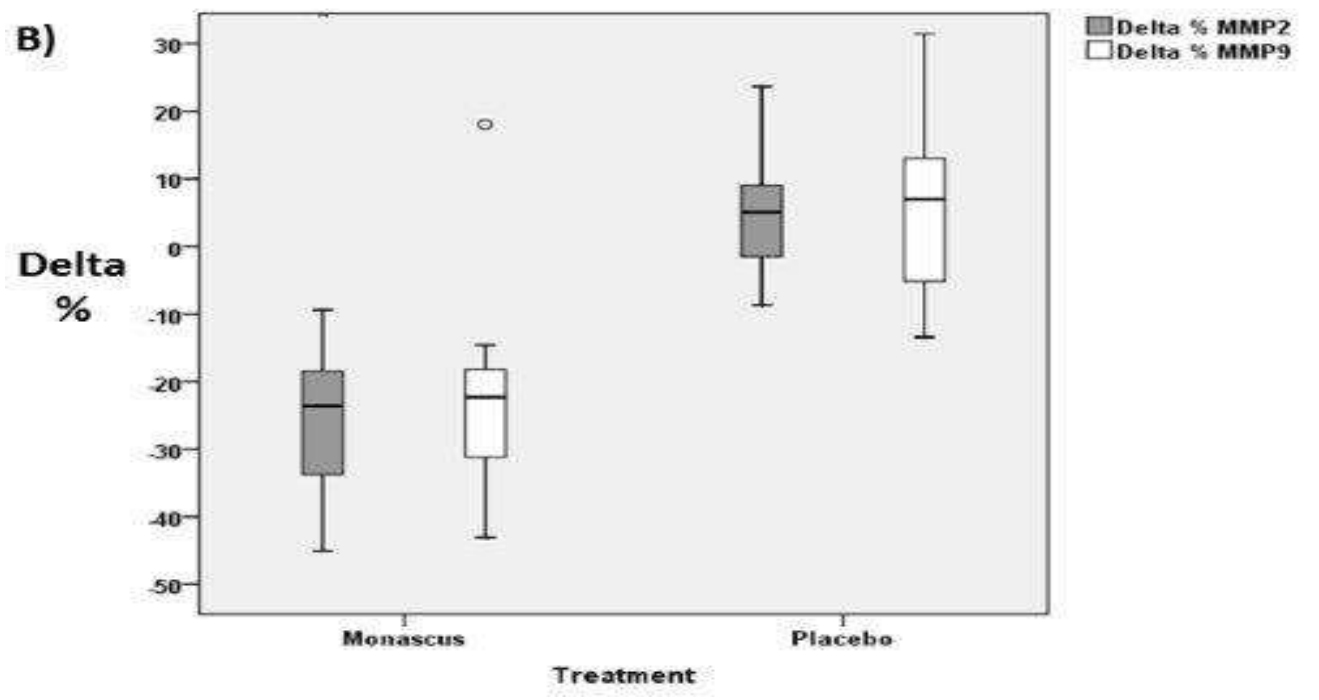
- Criteri di selezione (inclusione/esclusione) adeguati
- Numerosità campionaria sufficiente
- Durata del trattamento adeguato
- Dosaggio/Titolazione adeguato
- Randomizzazione
- Doppia cecità
- Presenza di un gruppo di controllo cross-matched

# A Meta-Analysis of Red Yeast Rice: An Effective and Relatively Safe Alternative Approach for Dyslipidemia





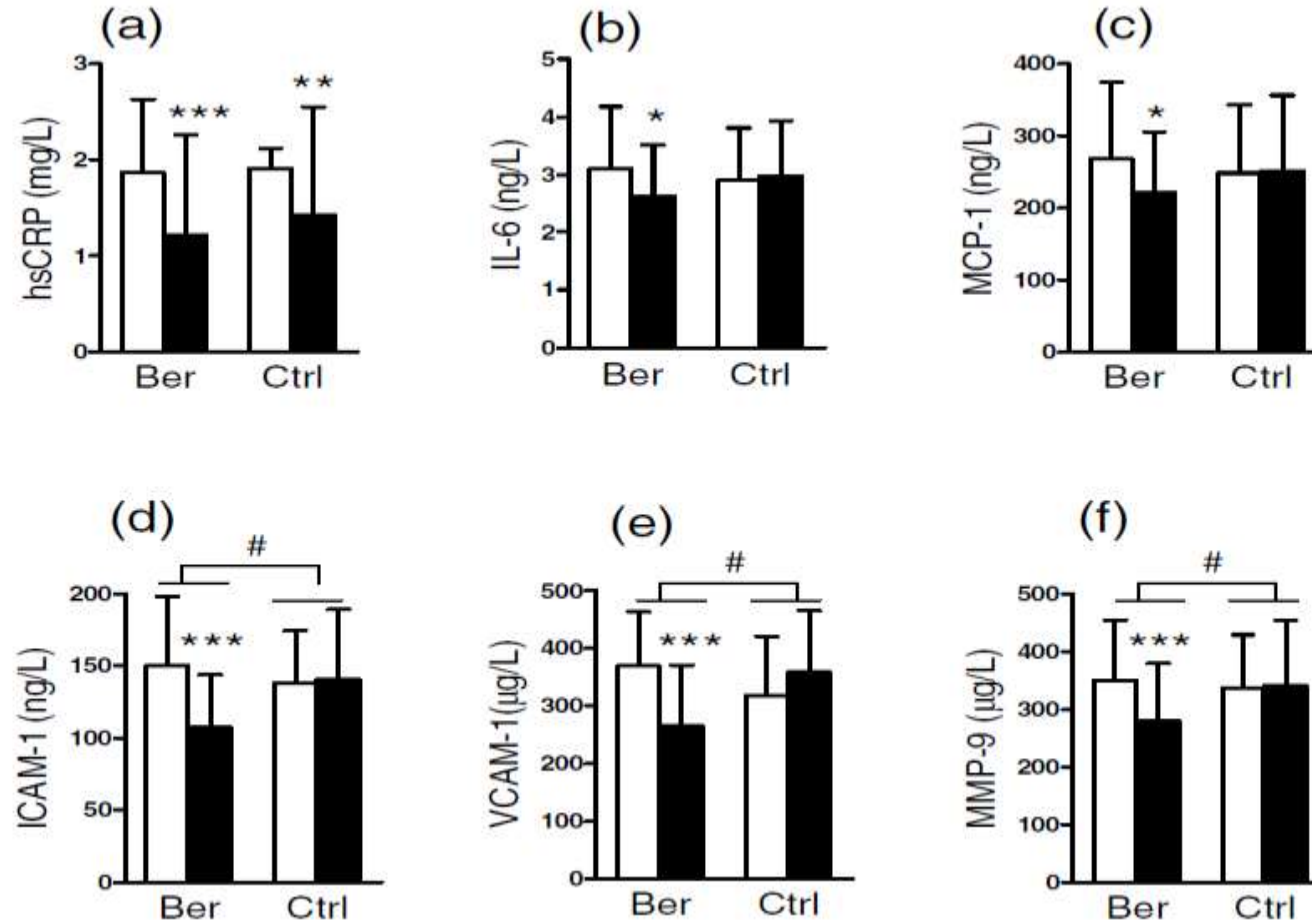
# Red Yeast Rice, hsCRP and MMPs: a cross-over, RCT



**Cicero et al. Nutr Res. 2013; 33(8):622-8.**

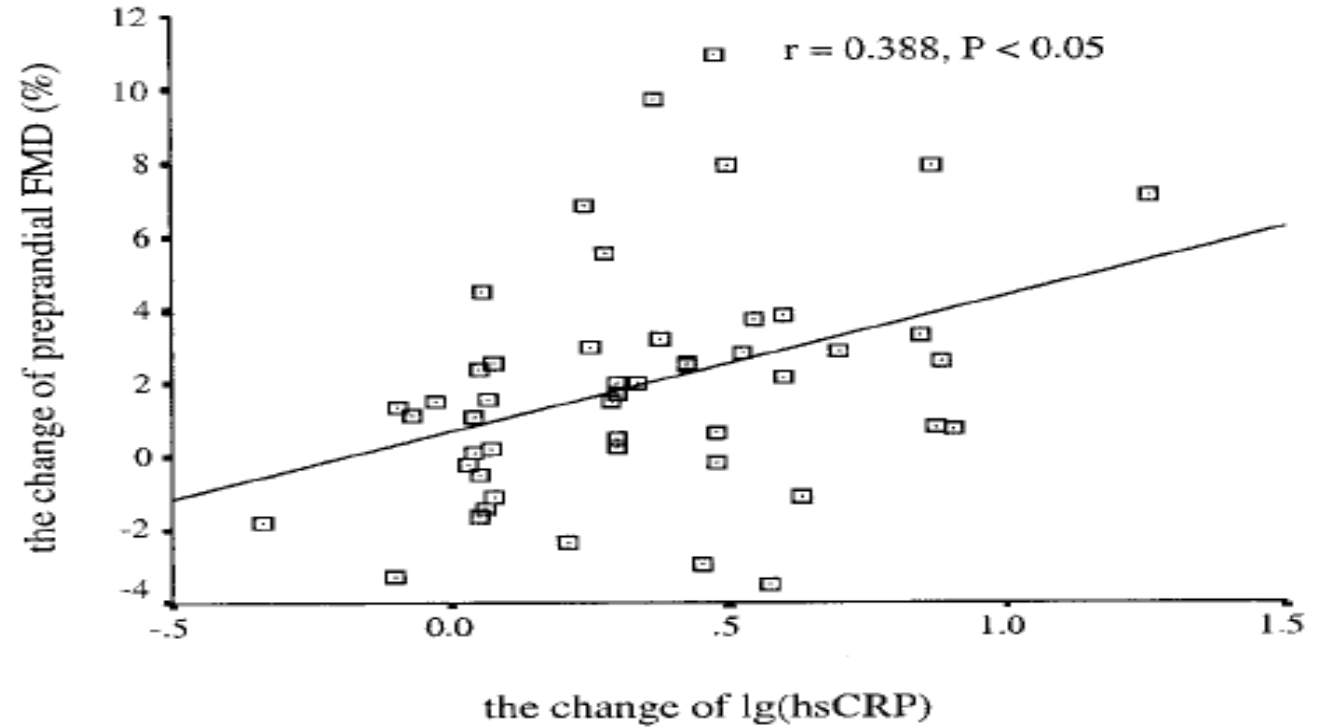
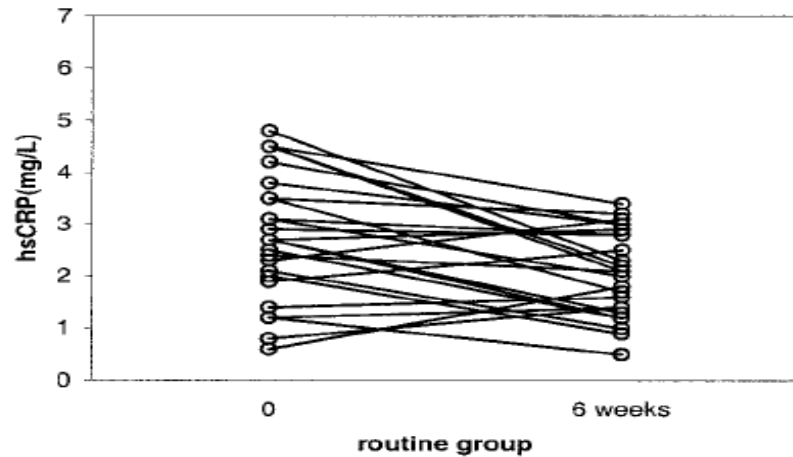
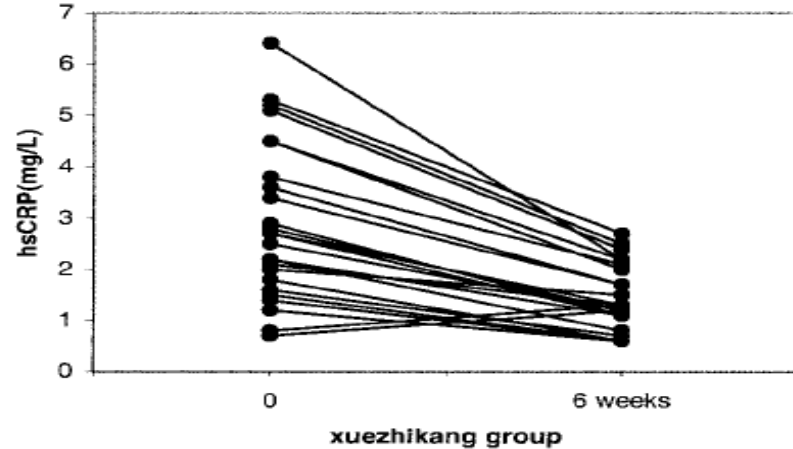


# Berberine ameliorates inflammation in patients with ACS following percutaneous coronary intervention



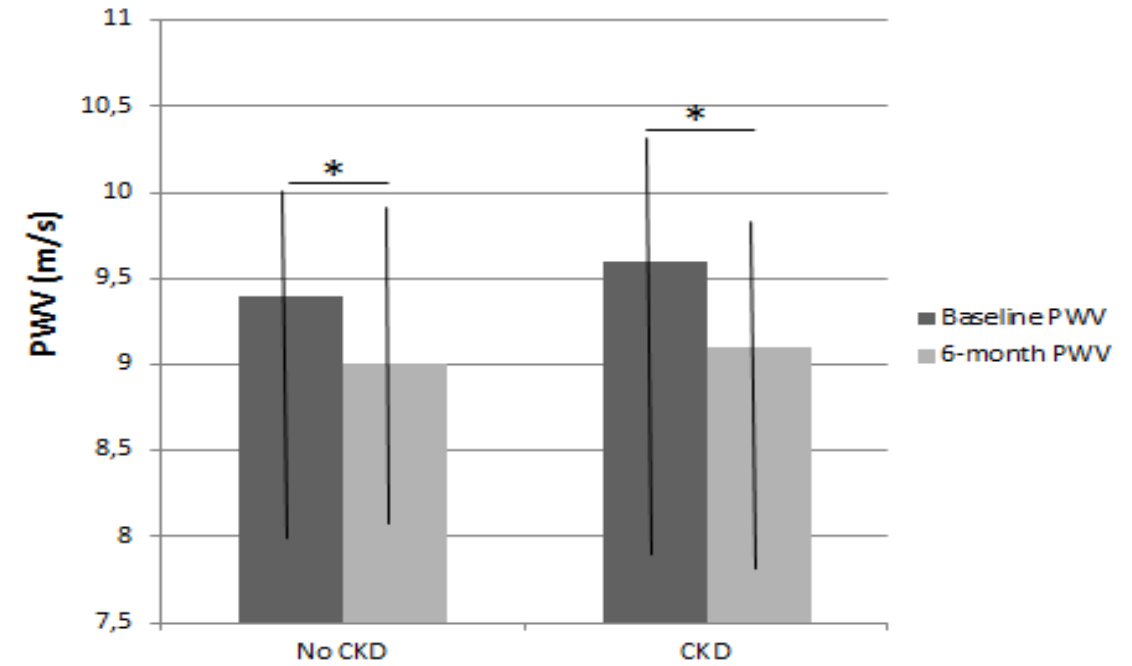
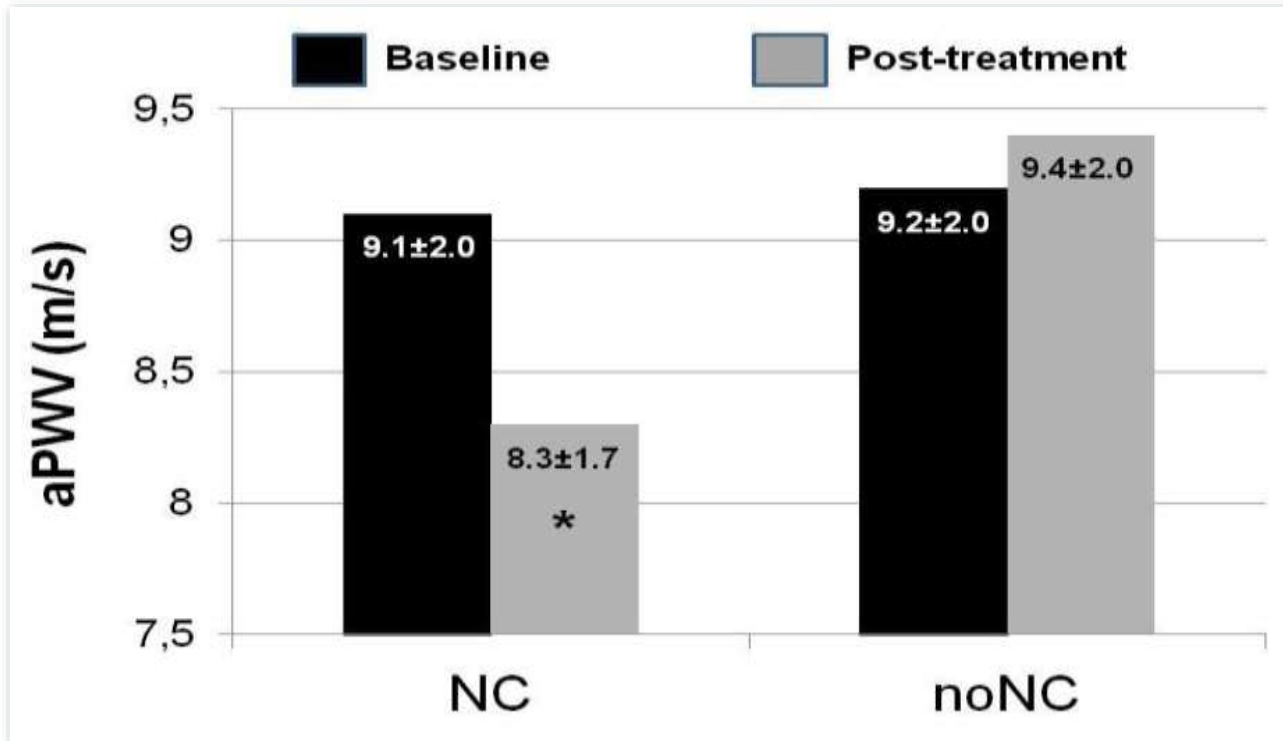
Clin Exp Pharmacol  
Physiol 2012;39(5):  
406-11.

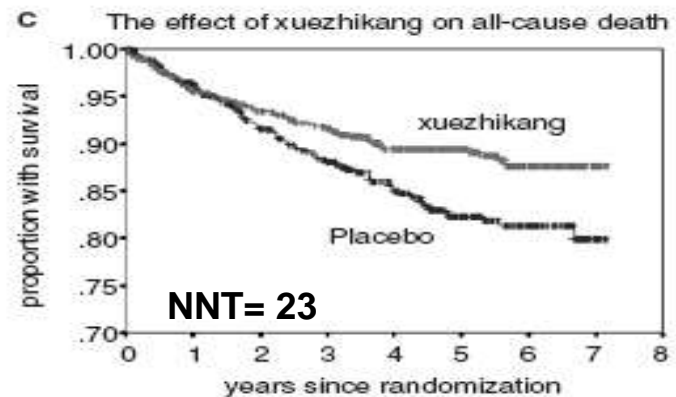
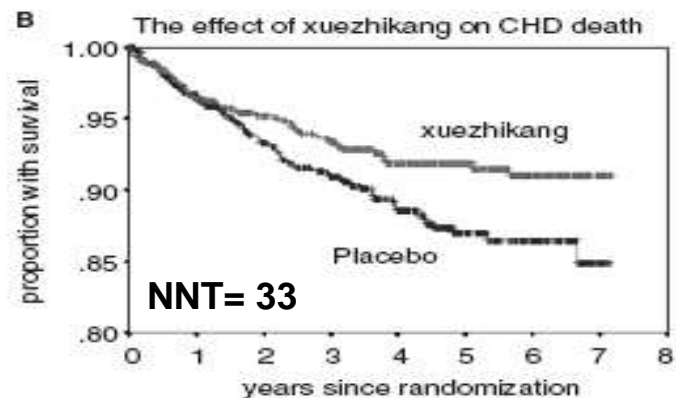
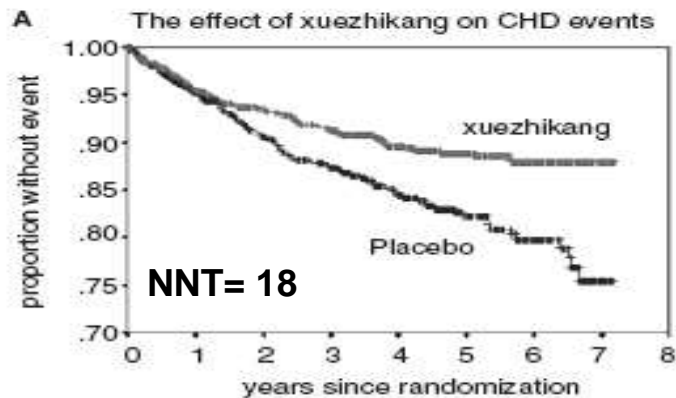
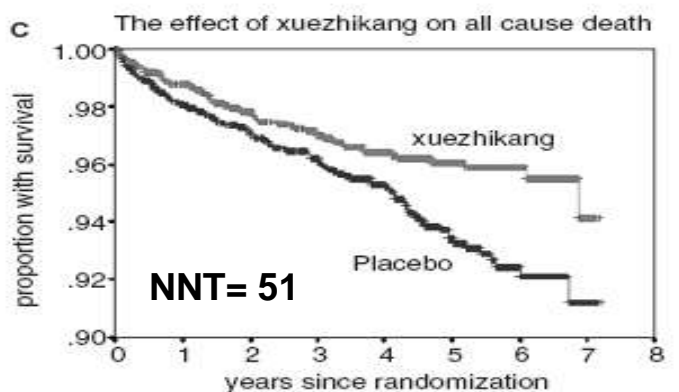
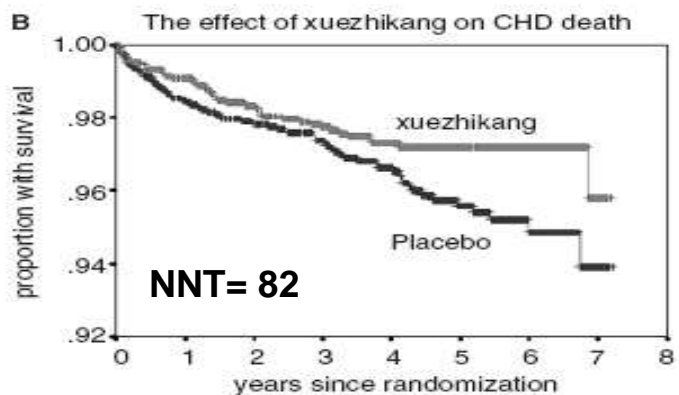
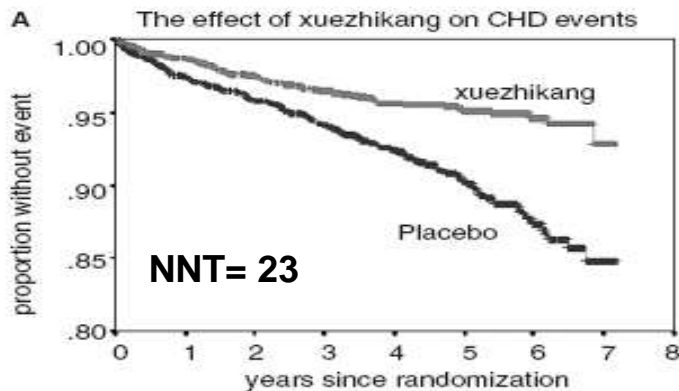
# Red Yeast Rice, hsCRP and FMD in patients with CAD



*Circulation.* 2004;110:915-920

# Lipid-Lowering nutraceuticals effects on aPWV





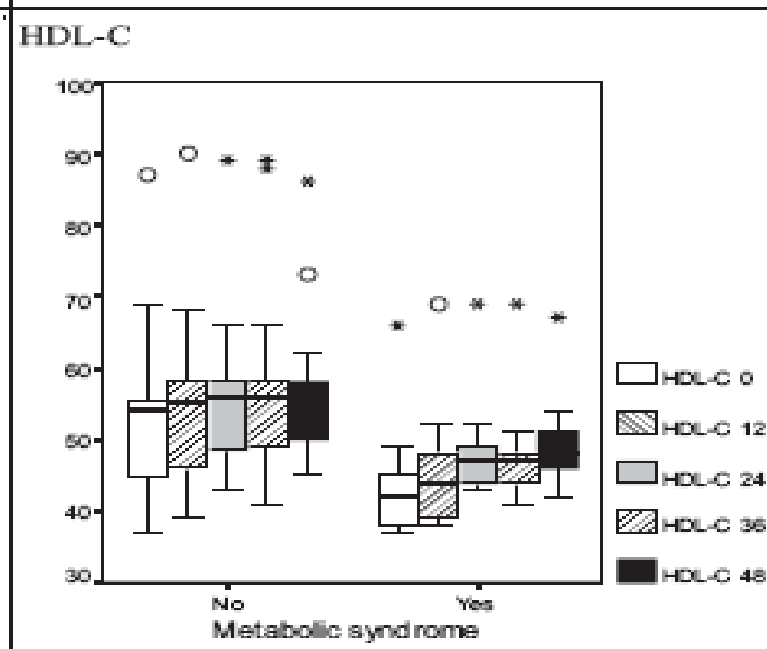
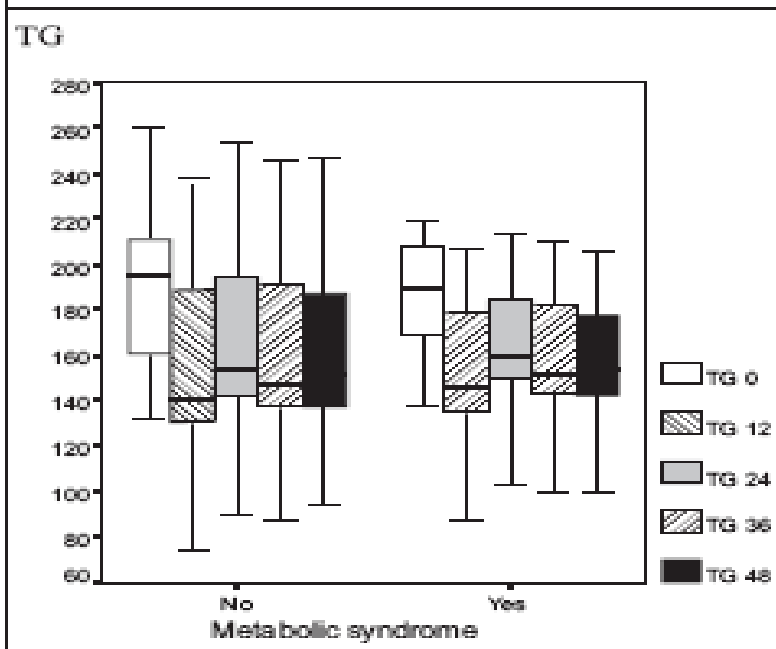
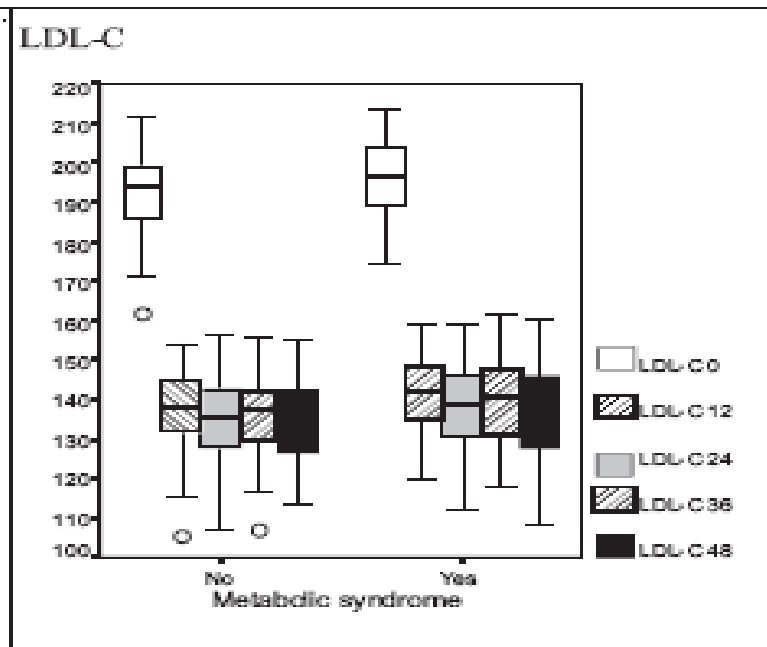
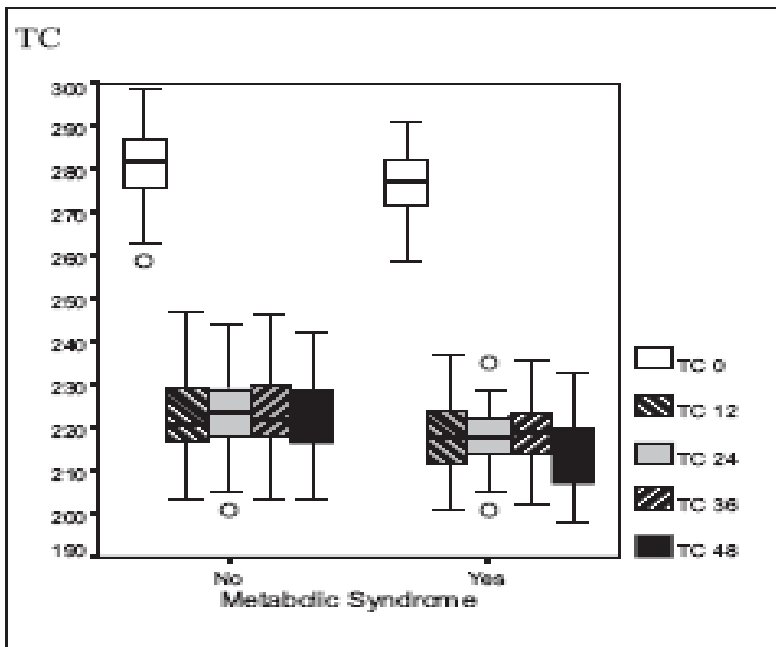
## China Coronary Secondary Prevention Study

4780 patients in secondary prevention  
1,445 aged 65 to 75  
7 years follow-up

Ye et al. J Am Geriatr Soc  
2007;55:1015–1022.

**Long-term effectiveness and safety of a nutraceutical based approach to reduce cholesterolemia in statin intolerant subjects with and without metabolic syndrome**

**Cicero et al. Am J Cardiol. 2010;105(10):1504.**





**“Dottore, io cerco di mangiare sano: non aggiungo mai sale al tiramisù, mangio solo pizza decaffeinata e la mia birra è priva di colesterolo...**

# Come riconoscere un nutraceutico «serio»

- Per i mono-componenti il nutraceutico proposto deve infatti avere un supporto bibliografico che comprenda almeno:
- Controllo di qualità di tipo farmaceutico (diffidare dei «sottoscalisti»!!!)
- Descrizione del meccanismo d'azione eventualmente associata a qualche cenno di farmacocinetica (es.: la maggior parte dei polifenoli ha una biodisponibilità per via orale quasi nulla, quindi l'utilità della supplementazione è molto dubbia)
- Un'indicazione terapeutica comprovata da studi clinici, preferibilmente condotti in doppio-cieco contro placebo o altro principio attivo, su popolazioni simili alla nostra per etnia e stile di vita
- Un dosaggio ed una qualità (titolazione in principio attivo) simile a quella dimostratasi efficace e sicura negli studi clinici.
- Per i pluricomponente, il discorso è analogo al precedente se tutti i principi attivi utilizzati sono impiegati al dosaggio comprovato dagli studi clinici e se l'azienda commercializzante non vanta un'azione sinergica dei componenti.
- In caso di vanto di una sinergia (farmacologicamente parlando: l'efficacia di due componenti assieme è maggiore di quanto atteso dai singoli!), questa dovrebbe essere dimostrata con uno studio ad hoc, e non semplicemente estrapolata da dati preesistenti sulle singole molecole.

# Come sospettare un prodotto «meno serio»

Spesso i claims pubblicitari (non scientifici) riportati nel materiale informativo proposto dalle aziende non sono falsi, ma si prestano a dubbie interpretazioni:

- non fanno riferimento all'origine geografica del prodotto, alla titolazione e/o al controllo di qualità (spesso non esistente per i piccoli produttori)
- non fanno riferimento ad un meccanismo d'azione biologicamente plausibile o dimostrato
- non fanno riferimento a minime dosi efficaci
- non fanno riferimento alla durata del trattamento
- non fanno riferimento ad una condizione fisiopatologica specifica da gestire (indicazione terapeutica)
- estrapolano risultati ottenuti con formulazioni diverse o dosaggi differenti rispetto a quelli propagandati
- estrapolano risultati ottenuti in vitro ed ex vivo all'uomo
- estrapolano risultati ottenuti in popolazioni diverse alla nostra
- in genere omettono eventuali rischi di eventi avversi.



Grazie per l'attenzione