

## **NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLA SIE (Società Italiana di Endocrinologia)**

Lucio Gnessi<sup>1</sup>, Andrea Lenzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Coordinatore Gruppo di Studio SIE: Nutraceutica e malattie endocrino-metaboliche

<sup>2</sup>Presidente SIE

L'endocrinologia è da sempre attenta all'evoluzione della ricerca sui nutraceutici (derivati alimentari ai quali si attribuiscono, oltre al valore nutrizionale di base, uno o più benefici aggiuntivi). Tale attenzione deriva soprattutto dal fatto che numerose patologie di interesse endocrinologico, dal diabete, all'obesità, dall'osteoporosi alle dislipidemie all'infertilità maschile e femminile, sono campi di applicazione potenziali per i nutraceutici [1]. Alcune di queste malattie, ai primi posti nel mondo per prevalenza, hanno stimolato un interesse molto forte da parte delle aziende produttrici di nutraceutici che, a volte, non posseggono un'abitudine alla metodologia scientifica consolidata. Questo ha creato inevitabilmente lo sviluppo di una pseudocultura parallela sui nutraceutici spesso basata su informazioni aneddotiche, tradizione popolare, divulgazione di massa, tutte fonti non sottoposte al vaglio del metodo basato sulle evidenze. A questo si aggiunga che lo studio dell'efficacia di un nutraceutico è resa complessa dalla natura stessa dei nutraceutici, supplementi dietetici che contengono una forma concentrata di una presunta sostanza bioattiva derivata dal cibo intero.

I nutraceutici, presenti in una matrice diversa da quella di origine, sono utilizzati per migliorare lo stato di salute, assumendoli a dosi che eccedono quelle ottenibili dall'alimento. Come conseguenza, si è assistito ad un aumento esponenziale di interesse da parte dell'opinione pubblica, attratta dalla possibilità di mantenere o migliorare lo stato di salute con l'assunzione di estratti da erbe, vitamine, micronutrienti. Sfortunatamente, l'efficacia di molti di questi prodotti non è stata documentata clinicamente nell'uomo e i loro meccanismi d'azione non sono stati definiti nel dettaglio.

Il campo di applicazione dei nutraceutici è enorme, sia per tipologia che per varietà di interventi. Concettualmente, l'area nutraceutica può essere vista come posizionata tra farmaci e nutrizione di base, con approcci e prodotti agli estremi dello spettro degli interventi possibili. Da una parte ci sono composti che sono esclusivamente o principalmente utilizzati per i loro effetti funzionali. Questi spesso trovano le loro radici nella medicina tradizionale, come ad esempio molti composti a base di erbe, e sono spesso commercializzati e consumati in modi che emulano i prodotti farmaceutici tradizionali, come capsule o formulazioni liquide, con regimi posologici e dosaggi specifici. Sul lato opposto si trova un approccio che affonda le sue radici nella scienza della nutrizione. Qui l'attenzione è su come ottimizzare o regolare finemente i componenti della dieta per migliorare al massimo lo stato di salute o anche per ottenere esiti funzionali. Tipicamente i prodotti sono micronutrienti (vitamine, minerali) e macronutrienti (proteine, lipidi, carboidrati) assunti per alleviare o prevenire carenze o per migliorare la qualità di nutrienti particolari ed ottenerne così dei benefici. Esempi di questo approccio sono la supplementazione o fortificazione con vitamine e minerali, prodotti 'light' con meno zuccheri o grassi, fonti energetiche alternative, impatto sulla salute di lipidi derivati da diverse famiglie omega, carboidrati rapidamente o lentamente disponibili. Sempre più spesso, la ricerca si sta applicando alla verifica della fondatezza delle azioni e dei benefici per la salute di componenti nutrizionali tradizionali, come i polifenoli o i nitrati alimentari. Oltre a questo, vengono ridefiniti e

rivalutati concetti precedentemente accettati come ad esempio l'impatto sulla salute degli anti-ossidanti. Gli approcci nutrizionali spesso sono ispirati da dati epidemiologici e in genere i prodotti sono versioni modificate di alimenti tradizionali. Lo spettro nutraceutico comprende variazioni e incroci: soluzioni nutrizionali vengono sfruttate in modo tipicamente farmaceutico (ad esempio, capsule di olio di pesce o integratori vitaminici) e ingredienti funzionali sono incorporati in prodotti alimentari 'nutrizionali' (ad esempio probiotici e steroli vegetali).

Le più importanti società scientifiche di endocrinologia si sono cimentate nel compito di individuare prove basate sull'evidenza sull'uso in clinica di nutraceutici. Questi sforzi hanno prodotto dei livelli di evidenza che comportano gradi di raccomandazione che vanno dal grado A al grado C. Alcuni prodotti nutraceutici hanno ottenuto un grado di raccomandazione A (sostenuta da prove scientifiche di buona qualità) o B (si nutrono dubbi sul fatto che quella procedura o intervento debba essere sempre raccomandato ma si ritiene che la sua esecuzione meriti di essere attentamente considerata), sufficienti per essere inclusi nei protocolli di trattamento di prima linea nelle malattie di interesse endocrinologico. Tra questi vale la pena ricordare: calcio e vitamina D per l'osteoporosi [2]; fitosteroli per ipercolesterolemia e prevenzione secondaria dell'aterosclerosi [3]; acidi grassi omega-3 per l'ipertrigliceridemia [4]; acido  $\alpha$ -lipoico e acido  $\gamma$ -linolenico per la neuropatia diabetica [5, 6].

La Società Italiana di Endocrinologia (SIE) è schierata in prima linea nello sforzo di contribuire alla crescita delle conoscenze sull'argomento nutraceutici. Tale sforzo si è concretizzato nell'istituzione di un gruppo di studio sulla nutraceutica. Il gruppo di studio si è posto degli obiettivi che si possono sintetizzare in: valutazione critica continua dei lavori scientifici che ogni anno vengono prodotti sul tema; facilitazione della collaborazione tra soci SIE nello svolgere trial clinici che per le caratteristiche intrinseche dei nutraceutici prevedono una numerosità campionaria importante; stesura di linee guida.

Indipendentemente dal tipo di prodotto, posizionamento commerciale e ambito di beneficio per la salute, le indicazioni di qualsiasi nutraceutico dovrebbero essere basate su prove derivate da dati scientifici anche nel campo della sicurezza. In definitiva, le prove di efficacia, così come di sicurezza, dovrebbero venire da studi sull'uomo ben concepiti e ben eseguiti. Anche se la metodologia di base di progettazione e realizzazione di studi sull'efficacia dei nutraceutici è simile a quella delle sperimentazioni farmaceutiche, ci sono aspetti che hanno bisogno di attenzioni peculiari. Ad esempio, dal momento che i nutraceutici sono spesso assunti come auto-medicazione, la popolazione target, e quindi la popolazione in studio, può non essere ben caratterizzata e l'eterogeneità può portare alla variabilità degli effetti osservati. Variabili ulteriori possono manifestarsi se si utilizzano misure di esito non correlate alla malattia. Le proprietà del composto nutraceutico in sé possono anche indirizzare i risultati dello studio secondo una progressione non lineare. Soprattutto quando si tratta di miscele complesse derivate da piante, le frazioni bioattive non sono caratterizzate facilmente, portando a problemi nel controllo delle quantità assunte. La possibilità che le sostanze bioattive all'interno di un nutraceutico o di una dieta possano esercitare effetti antagonisti, agonisti o sinergici complica ulteriormente l'interpretazione di tutti i risultati delle ricerche. Altri effetti di interazione possono emergere quando gli approcci nutraceutici sono collocati in un contesto più ampio come lo stile di vita, un concetto che recentemente sta acquisendo molta importanza. Ad esempio, l'interazione tra assunzione di proteine e resistenza all'esercizio fisico nel mantenere la massa muscolare, oppure il fatto che la nutrizione insieme ad altri interventi di stile di vita possano essere efficaci di concerto nella prevenzione delle malattie neurodegenerative. O ancora, si pensa che la maggior parte degli interventi nutraceutici possa esercitare effetti positivi sulla salute solo a lungo termine, vale a dire mesi o anni, e talvolta anche decenni dopo l'inizio dell'intervento. Questo concetto introduce importanti sfide metodologiche per la progettazione di studi di intervento nell'uomo, in particolare in assenza di diagnosi certe, fattore di rischio o marcatori precoci di efficacia.

In conclusione, la SIE è fortemente impegnata attraverso il suo ruolo istituzionale di valutazione critica della letteratura scientifica, di divulgazione e di stimolo alla ricerca anche nel campo della nutraceutica. Per alcuni nutraceutici, le prove di un ruolo si-

gnificativo nella gestione delle malattie di interesse endocrinologico sono convincenti. Lo sforzo continuo dei cultori della ricerca clinica e di base in ambito endocrinologico contribuirà significativamente al futuro sviluppo delle conoscenze nutraceutiche.

## Bibliografia

- [1] Mechanick JI, Brett EM, Chausmer AB, Dickey RA, Wallach S. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical use of dietary supplements and nutraceuticals. *Endocr Pract.* 2003; 9: 417-70.
- [2] Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4: CD000227.
- [3] Moruosi KG, Oosthuizen W, Opperman AM. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis. *J Am Coll Nutr.* 2006; 25: 41-8.
- [4] Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 1: CD003205.
- [5] Das UN. Can essential fatty acids reduce the burden of disease(s)? *Lipids Health Dis.* 2008 Mar 18; 7: 9.
- [6] Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167: 465-71.