

## **NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLA SISA (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi)**

Maurizio Averna<sup>1</sup>, Matteo Pirro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università degli Studi di Palermo

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia

Le dislipidemie sono entità nosologiche estremamente prevalenti, capaci di influire negativamente soprattutto sulla prognosi cardiovascolare. Le strategie di intervento finalizzate al controllo delle dislipidemie prevedono sia interventi sullo stile di vita che farmacologici. L'approccio terapeutico al paziente dislipidemico prevede innanzitutto il ricorso a regimi dietetici finalizzati a ridurre il consumo di grassi, soprattutto quelli "trans", in taluni casi a limitare quello di carboidrati, a promuovere diete ricche in principi attivi con possibile attività ipolipemizzante (es. fibre alimentari, acidi grassi omega-3, ecc.) e lo svolgimento di attività fisica aerobica. L'aderenza e ancor più la persistenza dei pazienti a questi suggerimenti è di frequente inadeguata. Inoltre, il consumo di alimenti naturalmente ricchi in principi e sostanze con possibile attività ipolipemizzante, oltre che essere quantitativamente limitato, può non garantire l'assunzione di dosi dei suddetti principi attivi sufficienti a migliorare il profilo lipemico. Il ricorso a farmaci ipolipemizzanti rappresenta quindi un momento essenziale, spesso obbligato, per poter controllare la dislipidemia e il rischio cardiovascolare ad essa associato. La scelta di iniziare una specifica terapia farmacologica ipolipemizzante e la tipologia della stessa saranno dettate da una serie di condizioni, tra cui prevalgono l'entità della dislipidemia, il livello di rischio cardiovascolare teorico e l'esposizione del paziente ad eventuali comorbidità, nonché la propensione motivata del paziente verso una particolare strategia di intervento.

Negli ultimi anni si è diffuso l'utilizzo di "nutraceutici", nutrienti e/o composti bioattivi con possibili effetti benefici sulla salute, che possono essere addizionati ad alimenti e bevande o assunti sotto forma di formulazioni liquide, compresse o capsule. La gran parte dei nutraceutici ha una estrazione vegetale, benché esistano sostanze di derivazione animale (es. olio di pesce) o microbica (es. riso rosso fermentato). Si è stimato che nel 2013 siano stati immessi nel mercato 2084 brand (tra nuovi brand, nuovi pack e *re-branding*), nel 2014 2286 brand e nel 2015 la cifra è rimasta ancora sopra i 2000 brand. Secondo i dati rilevati da IMSHealth Italia, nel 2014 l'Italia si è classificata al primo posto in Europa per consumo di nutraceutici, con 2,4 miliardi spesi, seguita dalla Germania con 1,4 miliardi e dalla Francia con 719 milioni. Tra i prodotti nutraceutici di maggiore impiego si registrano quelli antitosse (25,2%), quelli attivi sull'apparato digerente (17,5%) e i regolatori della colesterolemia (16,1%).

Ad oggi, si conta un numero sempre crescente di nutraceutici con presunta azione ipolipemizzante; tuttavia, per molti di questi non esiste ancora un supporto scientifico tale da consentire un giudizio certo e definitivo sulla loro reale efficacia e sicurezza. Inoltre, la ricerca scientifica a riguardo ha prodotto per alcuni nutraceutici dati contrastanti, non completamente chiari e spesso con limiti metodologici di rilievo (es. durata limitata dei trial, casistiche contenute sul piano numerico e nel numero di centri sperimentatori coinvolti, assenza di gruppo controllo, del cieco o della randomizzazione,

ecc.). Esistono poi altre problematiche legate all'uso dei nutraceutici. La percezione scorretta del fatto che l'assunzione di un prodotto di estrazione "naturale" non debba mai essere gravata da effetti collaterali costituisce un limite culturale da abbattere mediante una adeguata informazione scientifica. In aggiunta, sebbene in Italia la farmacia rappresenti ancora il canale distributivo di elezione (~70%), l'acquisto autonomo dei preparati nutraceutici da parte dei pazienti nella grande distribuzione (supermercati, e-commerce) non è soggetto a controllo e può esporre al rischio di un loro consumo scorretto (indicazione terapeutica errata, quantità, modalità, ecc.) e ad effetti collaterali inaspettati. Basti pensare che una percentuale rilevante di persone che consumano nutraceutici dichiara di non averli acquistati in seguito a consiglio medico. L'impiego di tali preparati potrebbe stimolare i pazienti in trattamento farmacologico a ridurre o sospendere autonomamente terapie farmacologiche necessarie. Un ulteriore aspetto da prendere in dovuta considerazione è il costo dei nutraceutici, che ricade totalmente sul consumatore; ciò potrebbe costituire un deterrente per l'acquisto regolare di questi prodotti, un limite alla persistenza terapeutica a lungo termine e al potenziale beneficio clinico e quindi un possibile motivo di inappropriatezza d'uso. Allo scopo di limitare tale fenomeno diventa determinante la supervisione costante della aderenza al trattamento. Infine, lacune normative e speculazioni fraudolente possono costituire un elemento che aumenta la non sicurezza di taluni preparati. Si ricordi in proposito la segnalazione di preparati non contenenti le dosi dichiarate di un determinato nutraceutico o ancora la presenza di contaminanti potenzialmente dannosi all'interno di specifiche formulazioni.

Fatta questa premessa, è bene sottolineare più nel dettaglio alcuni possibili effetti favorevoli di specifici nutraceutici o combinazioni di essi, nonché le categorie di pazienti che potrebbero beneficiarne. Sulla base dei dati in letteratura provenienti da trial clinici randomizzati eventualmente integrati da metanalisi, si è osservato che per alcuni dei nutraceutici (fibra, fitosteroli e maggiormente riso rosso fermentato), la riduzione del colesterolo LDL è consistente e il livello di evidenza scientifica per quanto riguarda l'effetto ipocolesterolemizzante è buono. Pertanto, il loro impiego può essere considerato in particolari categorie di pazienti, per lo più a rischio cardiovascolare basso o moderato e con incrementi modesti della colesterolemia, allo scopo di raggiungere gli obiettivi terapeutici raccomandati. Nutraceutici a base di fibra possono essere presi in considerazione nei soggetti con ipercolesterolemia lieve, in cui sia richiesta una riduzione del colesterolo LDL non superiore al 10-15%, e che non riescano ad aumentare l'apporto di fibra con la sola dieta. I fitosteroli, alla dose non superiore ai 3 g/die, possono avere un'utilità nei pazienti con ipercolesterolemia lieve in cui sia richiesta una riduzione del colesterolo LDL non superiore al 10-15%, nei pazienti intolleranti agli altri presidi di intervento farmacologico ipocolesterolemizzante raccomandati e, ancora, in aggiunta alla terapia farmacologica con statine. Discorso più articolato meritano il riso rosso fermentato e la berberina. Per entrambi i nutraceutici, i pazienti che potrebbero beneficiare del loro impiego sono quelli con ipercolesterolemia lieve-moderata, in cui sia richiesta una riduzione del colesterolo LDL non superiore al 20-25%. Per la berberina, in particolare, fermo restando che la gran parte delle evidenze scientifiche a disposizione circa la sua efficacia ipolipemizzante deriva da studi condotti in popolazioni di etnia asiatica, si può ipotizzare un possibile impiego in pazienti con ipercolesterolemia lieve e sindrome metabolica, nei pazienti intolleranti agli altri farmaci ipocolesterolemizzanti raccomandati oppure in aggiunta alla terapia farmacologica con statine. Per i derivati della soia i dati sono contrastanti e, infine, per i policosanoli, i dati scientifici non sono conclusivi.

Esiste anche la possibilità di combinare i nutraceutici partendo dall'esigenza di sfruttare i possibili effetti complementari dei singoli nutraceutici e di impiegarne dosi contenute; ciò allo scopo di garantire la migliore tollerabilità della combinazione, pur conservando l'efficacia ipolipemizzante. Esistono già numerose formulazioni combinate di nutraceutici; tuttavia, gli studi di intervento randomizzati e controllati condotti per supportarne l'uso nella pratica clinica sono pochi. Ad esempio, l'impiego di una combinazione di fibra e fitosteroli in soggetti normolipidemici o con ipercolesterolemia moderata ha ridotto il colesterolo totale ed LDL dell'8-11%. La combinazione di riso rosso fermentato e fitosteroli ha mostrato una discreta efficacia ipocolesterolemizzan-

te, sebbene non sia chiaro se quest'effetto sia aggiuntivo rispetto all'assunzione dei singoli nutraceutici. La combinazione nutraceutica a basse dosi contenente riso rosso fermentato, berberina, policosanolo, astaxantina, coenzima Q10 ed acido folico ha determinato una riduzione della colesterolemia LDL di circa il 25%, senza un aumento di effetti collaterali. Come si evince da trial clinici randomizzati e/o metanalisi, tale combinazione si è dimostrata capace di ridurre anche i livelli di trigliceridi, l'indice HOMA e i livelli di proteina C-reattiva, migliorando altresì alcuni indicatori di funzione vascolare (es. funzione endoteliale, distensibilità della parete aortica, ecc.).

Da quanto riportato, in linea generale, emerge che l'impiego dei nutraceutici ad azione ipocolesterolemizzante non può essere considerato sostitutivo di misure consolidate di intervento farmacologico ipolipemizzante, quando queste ultime trovino chiara indicazione nelle linee guida; inoltre, nei pazienti con ipercolesterolemia genetica e nelle altre categorie di pazienti a rischio cardiovascolare alto o molto alto è quanto mai opportuno ricordare l'assoluta necessità di ricorrere a provvedimenti farmacologici consolidati che siano certamente in grado di garantire un migliore controllo della dislipidemia e che abbiano dimostrato un impatto favorevole su end point clinici. È indispensabile la assoluta necessità di dialogo tra medici, nutrizionisti, operatori sanitari e pazienti al fine di evitare il dilagare di un uso improprio e incontrollato di nutraceutici. La sorveglianza delle prescrizioni e delle auto-meditazioni, il controllo della adeguatezza delle dosi assunte e della continuità della integrazione alimentare, la verifica da parte delle autorità deputate ai controlli alimentari e dei farmaci sono elementi di assoluto rilievo che devono essere implementati per promuovere un uso sicuro e razionale dei nutraceutici più efficaci e che godano del migliore profilo di tollerabilità. Un ruolo centrale in molti di questi processi deve essere rivestito dal medico, consapevole dei rischi ma anche dei possibili benefici derivanti da un uso controllato di singoli nutraceutici o di combinazioni razionali di nutraceutici.

### Lettere consigliate

- Rivellese AA, Pirro M. Nutraceutici per il trattamento dell'ipercolesterolemia. Position statement della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana per lo Studio della Arteriosclerosi (SISA). *Giornale Italiano della Arteriosclerosi*. 2016; 7: 3-29.
- Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellese AA. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017; 27: 2-17.
- Barbagallo CM, Portera D, Di Pietra A, Longo F. Ruolo dei nutraceutici nella terapia ipolipemizzante. *Giornale Italiano della Arteriosclerosi*. 2013; 4: 51-63.