

I “FARMACI” PER LE PERSONE SANE: MISTIFICAZIONI E REALTÀ

Nota del s.c. VINCENZO SUMMA (*)

(Adunanza dell'8 giugno 2023)

SUNTO. – Analizzando l'andamento della salute mondiale è chiaro che si sta assistendo a un continuo aumento dell'insorgenza di patologie metaboliche e della vecchiaia sempre più associata ad un cattivo stile di vita, di alimentazione e inquinamento ambientale. La medicina classica con i farmaci affronta la patologia conclamata, per questo può essere considerata “medicina di attesa”, si attende lo sviluppo malattia e si prescrive la terapia farmacologica. In questo scenario, sta emergendo sempre più prepotentemente l'uso di prodotti nutraceutici. Termine che deriva dalla fusione di Nutrizione e Farmaceutico. Tale termine, concettualmente unisce la giusta alimentazione ad un effetto benefico sulla salute. Il nutraceutico viene impiegato in quella che possiamo definire “medicina di iniziativa” in cui in assenza di patologia conclamata si interviene precocemente per rallentare la lenta progressione che porta verso di essa. I nutraceutici entrano quindi nella prevenzione delle malattie e per questo possiamo definirli “farmaci” per le persone sane. La presente dissertazione metterà in luce gli aspetti positivi e negativi dello sviluppo, commercializzazione dei nutraceutici con esempi specifici rilevanti.

ABSTRACT. – The worldwide health, clearly due to the tendency of the increase elderly of the population, shows big drift toward the metabolic and aging diseases with a fast growth. The classical healthcare approach uses the drugs only when the pathology is clear and the disease is manifested, for this reason can be considered “medicine of awaiting”. In this scenario, Nutraceuticals are emerging as the most promising tools for prevention, they have to be taken before the development of the disease, for this reason they can be associate with the definition of “medicine of intervention” because they are substance able prevent or slow down the drifting towards the pathological state of the diseases. The nutraceutical for these reasons can be considered drugs for

(*) Dipartimento di Farmacia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Italy. E-mail: vincenzo.summa@unina.it

healthy people because they will be taken before the appearance of the disease. The dissertation will shed light on the positive and negative aspects of the development, commercialization through specific relevant examples.

INTRODUZIONE

I farmaci sono elementi essenziali per il mantenimento di un buon stato di salute, ci accompagnano in tutte le fasce di età, trattando e curando le diverse patologie o necessità salutistiche che dobbiamo affrontare nel percorso della nostra vita. La troppa familiarità con i farmaci porta alcune volte ad un uso non giustificato e in alcuni casi a un abuso di queste sostanze. I farmaci in senso ampio possono essere associati a quella che viene definita “medicina di attesa”, intendendo questa come rimedio per invertire possibilmente o eliminare totalmente una situazione patologica conclamata quando essa si presenta. Generalmente, si attende o si identifica la malattia e poi si somministra il farmaco per ristabilire uno stato di salute ottimale. Nell’evoluzione umana dal 1700 ad oggi l’aspettativa di vita si è allungata di circa cinquantacinque anni, e nell’ultimo secolo di ben trentacinque. Questa impressionante aumentata capacità di sopravvivenza è principalmente dovuta alla scoperta di vaccini e farmaci efficienti che hanno ridotto drasticamente molte cause di morte associate principalmente ad infezioni sia virali che batteriche. L’aumentata età media, lo stile di vita e l’alimentazione hanno cambiato il profilo della morbilità e mortalità delle malattie soprattutto nei paesi “evoluti”. In particolare tutte le patologie correlate al dis-metabolismo quali obesità, ipercolesterolemia, iperglicemia, ipertensione e sarcopenia hanno avuto un incremento davvero drammatico in percentuale di incidenza tra le varie patologie che affliggono l’umanità. Molto spesso, molte di queste patologie sono associate tra di loro perché tutte legate al metabolismo che viene alterato e con eventi a cascata che portano all’insorgenza di altre patologie correlate. Analizzando l’andamento della salute mondiale è chiaro che esiste una deriva molto importante e crescente verso l’insorgenza di patologie metaboliche correlate anche a un cattivo stile di vita, di alimentazione e inquinamento ambientale. Diventa quindi mandatario attuare strategie di prevenzione nelle fasi pre-malattia per ritardare o rendere irraggiungibile lo stato patologico conclamato. In questo scenario, l’importanza dello sport e della corretta alimentazione vengono promosse continuamente attraverso campagne di informazione sul loro effetto positivo per

il buon mantenimento dello stato di salute ottimale. Oltre a queste raccomandazioni generali sullo stile di vita sano, stanno emergendo sempre più prepotentemente l'uso di prodotti nutraceutici per raggiungere esattamente lo stesso scopo. Nutraceutico è un termine che deriva dalla fusione di Nutrizione e Farmaceutico. Oltre lessicalmente, tale termine unisce anche concettualmente la giusta alimentazione ad un effetto benefico sulla salute. Questo termine è stato coniato da Stephen De Felice, un nutrizionista americano, nel 1989 indicando come nutraceutico "Un alimento, o parte di esso, che dà effetti benefici alla salute inclusa la prevenzione e/o il trattamento di una malattia". Concetto già espresso da Ippocrate nel 460 a.C. che affermava "Fa che il cibo sia la tua medicina e che la medicina sia il tuo cibo".

Queste affermazioni erano dettate da osservazione empiriche sulle correlazioni tra cibo, salute e proprietà farmacologiche di molte sostanze estratte e contenute nelle matrici alimentari. Basti ricordare la medicina tradizionale cinese che unisce osservazione generali sulle sostanze naturali e proprietà farmacologiche curative. E' interessante osservare che con l'evoluzione delle conoscenze scientifiche e della tecnologie associate, si è riusciti a confermare o confutare osservazioni popolari, proverbi e credenze popolari che associano le proprietà del cibo con effetti salutistici.

Da un punto di vista regolatorio-normativo, i nutraceutici sono considerati a tutti gli effetti alimenti perché derivano da matrici alimentari di uso comune. Tutti i processi a cui viene sottoposta la matrice per arricchirla solo dei componenti desiderati non porta a variazione chimiche delle sostanze. La regolamentazione quindi non prevede studi di tossicologia simile a quelli per l'approvazione dei farmaci, e non richiede un processo produttivo strettamente regolamentato come quello dei farmaci. Infine, non richiedono una prova di efficacia con studi clinici randomizzati come quelli dei farmaci perché considerati alimenti. Nel caso in cui la matrice alimentare fonte primaria del nutraceutico non fa parte delle abitudini alimentari comuni, ad esempio proviene da altri paesi remoti e non è un alimento diffuso e si vuole usare come nutraceutico questo ricade nella definizione di "*novel food*". La definizione indica esattamente che questo alimento non essendo di utilizzo comune nella nostra popolazione rappresenta un nuovo alimento le cui proprietà non sono note e quindi sia gli eventuali effetti salutistici o di intolleranza o tossicità non sono noti. In maniera analoga se l'alimento primario subisce delle procedure fisiche che ne alterano la composizione o utilizzano processi

che chimicamente non rientrano nella procedure standard utilizzate per gli alimenti e quindi alterano la composizione in maniera sostanziale da renderle non direttamente correlabili con la matrice di origine anche questi vengono classificati “*novel food*” (Fig. 1). Dal punto di vista regolatorio ricadono un caso diverso dai nutraceutici proprio per la non conoscenza degli effetti di questo “nuovo alimento” e per questo motivo necessita di una serie più ampia di test per avere l’approvazione per la messa in commercio, quali studi clinici e caratterizzazione di composizione molto più stringenti.



Fig. 1. Distinzione tra nutraceutico e novel food.

La dieta mediterranea viene definita la piramide della salute (Fig. 2), proprio per la varietà e diversa percentuale di presenza dei vari alimenti con le loro composizioni chimiche diverse. Alla base della piramide ci sono tutti prodotti vegetali che devono essere consumati con maggiore frequenza e in maggiore quantità rispetto a tutti gli altri. La loro importanza è legata al contenuto di sali, acqua, zuccheri, fibre e una classe di molecole molto importanti definite fitocomplessi. Questi ultimi non hanno nessun potere nutrizionale, hanno però una attività benefica sulla salute. Ne sono stati individuati e caratterizzati strutturalmente più di 30.000, appartenenti a classi chimiche diverse a seconda della struttura chimica di base.

I fitocomplessi sono la parte attiva dei nutraceutici, molto spesso la loro attività biologica-farmacologica non può ascriversi a un singolo componente, infatti isolando i singoli componenti e valutandoli individualmente non si ritrova l’attività biologica-farmacologica del fitocomplesso nel suo insieme. Il concetto di sinergia per i fitocomplessi è molto importante proprio perché i diversi componenti possono svolgere attività diverse su diverse vie biochimiche e il loro insieme dà il risultato finale macroscopico che si osserva.



Fig. 2. La dieta mediterranea “piramide della salute”.

Per sviluppare un nutraceutico che abbia realmente proprietà farmacologiche definite, il suo sviluppo deve contemplare una serie di investigazioni che danno rigore scientifico alle proprietà salutistiche del nutraceutico stesso. Il percorso che si deve fare in maniera schematica è rappresentato in Fig. 3, si sceglie la matrice alimentare, da essa si individua il supplemento nutrizionale di interesse e su cui si deve dimostrare tramite evidenze scientifiche il profilo di sicurezza ed efficacia per poter arrivare al nutraceutico commercializzato.



Fig. 3. Processo semplificato dello sviluppo di un nutraceutico.

Le evidenze scientifiche che devono supportare lo sviluppo del nutraceutico sono molteplici, e si dovrebbe seguire un percorso molto

simile a quello di un farmaco anche se notevolmente semplificato. Tuttavia solo pochi prodotti attualmente in commercio seguono questo iter perché non richiesto dal legislatore.

Lo schema completo delle attività associate allo sviluppo di un nutraceutico sicuro, efficace e validato è riportato in Fig. 4. Si parte dalla scelta dell'alimento/matrice, seguito dal processo di frazionamento per ottenere l'arricchimento del fitocomplesso di interesse. Le frazioni devono essere caratterizzate per la loro composizione chimica, e successivamente testate in sistemi biologici rilevanti associati all'effetto che si vuole investigare per determinarne l'efficacia *in vitro* (enzimi e cellule). Si passa poi a studi che determinano la stabilità metabolica e l'assorbimento. Si usano quindi a modelli di digestione, metabolismo *in vitro*, e se possibile e necessario a modelli animali. Tutti questi dati servono per definire il dosaggio in uno studio clinico per validare il profilo di tossicità e attività del fitocomplesso. I risultati dello studio clinico sono quelli che in maniera inequivocabile determinano la bontà del nutraceutico per l'uso che si dichiara. Rimane importante sottolineare che i comitati etici devono essere coinvolti sia per la sperimentazione animale sia per quello clinico, per entrambi il materiale oggetto dello studio ricordiamo è assimilato a un alimento quindi ha un iter molto semplificato rispetto a quello del farmaco. Una volta che si sono compiute tutte queste fasi e si è dimostrata l'efficacia e la sicurezza si è compiuto un iter completo e rigoroso per lo sviluppo di un nutraceutico efficace.

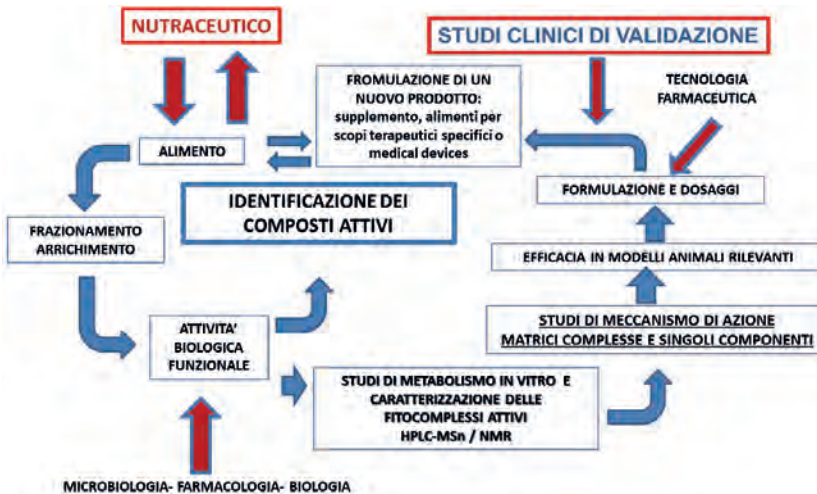


Fig. 4. Schema di sviluppo di un nutraceutico efficace e sicuro.

La provenienza regionale della matrice del nutraceutico, il periodo di raccolta, la variabilità climatica da un anno all’altro, sono tutti parametri che influenzano la composizione e la quantità dei singoli componenti tanto da farne variare considerevolmente gli effetti biologici e farmacologici. Per questo motivo è molto importante fare una caratterizzazione il più possibile completa della matrice per poterne associare composizione con l’efficacia e dosaggio del fitocomplesso. Questo è particolarmente rilevante per matrici apparentemente simili ma in realtà molto diverse, un esempio descritto è il contenuto in procianidine in estratti di mela. Tali componenti in termini quantitativi sono molto diversi a seconda delle varie cultivar (Annurca, RD: Red Delicious; GS: Granny Smith; F: Fuji; GD: Golden Delicious). In particolare la varietà annurca ha dimostrato contenere una concentrazione decisamente superiore a tutte le altre. Inoltre il contenuto polifenilico è molto complesso e ricco rispetto a tutte le altre, definendo il profilo dei suoi fitocomplessi unico. La differenza sostanziale è il modo in cui i frutti arrivano a maturazione, tutte le mele maturano sull’albero, l’annurca a causa della mancanza del peduncolo che distanzia il frutto dal ramo fa sì che il frutto cada prima della maturazione. Per tradizione quindi viene raccolto prima della caduta, messo su campi di paglia e trucioli per farlo maturare a terra, in campi al sole e all’aria aperta *Fig. 5*.



Fig. 5. Campi di maturazione sulla paglia a terra della mela annurca campana.

Questo processo di maturazione separato dalla pianta fa sì che la mela produca una serie di sostanze che l'aiutano nella difesa da muffe e batteri che la farebbero marcire, questi composti rendono unica la composizione chimica della mela annurca.

Tale peculiarità ha portato a studiarne in maniera completa la sua composizione e i potenziali nutraceutici.

La composizione è studiata tramite analisi HPLC e HPLC massa, in Fig. 6 è riportata l'analisi HPLC-DAD-MS con la composizione rilevata.

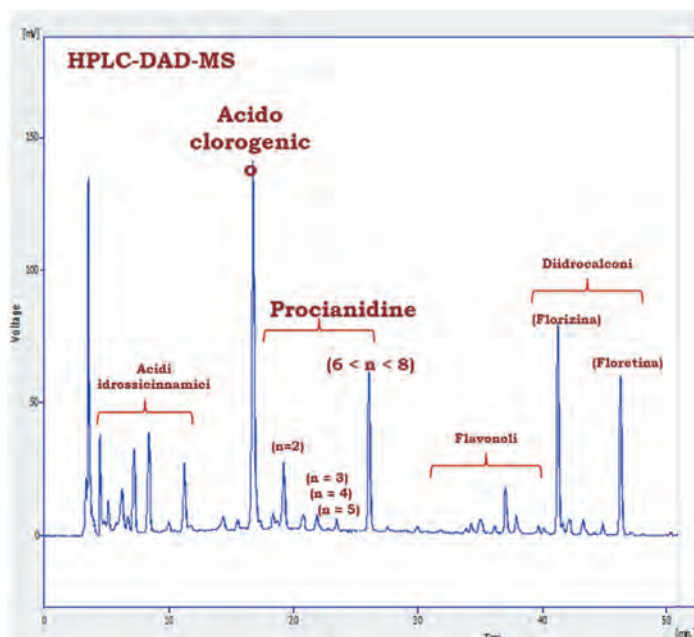


Fig. 6. Analisi HPC-DAD-MS di un campione di mela annurca.

La mela annurca è stata una delle matrici di sviluppo di nutraceutico per la prevenzione della ipercolesterolemia, il processo industriale per l'ottenimento della forma farmaceutica è descritto in maniera sintetica nella Fig. 7.

Questo preparato nutraceutico è stato testato in uno studio clinico doppio cieco, randomizzato monocentrico con 250 soggetti partecipanti della durata di 60 giorni con un tempo intermedio di trenta di valutazione clinica. In tale studio il colesterolo totale è diminuito del 25%, LDL del 37%, mentre HDL è aumentata del 45%.



Fig. 7. Processo industriale per la produzione di capsule gastro resistenti di estratti di mela annurca.

Esiste un altro preparato a base di riso rosso fermentato che è stato largamente utilizzato per il controllo della ipercolesterolemia, la sua azione terapeutica è nota dal suo uso nella medicina tradizionale cinese. Questo nutraceutico ha avuto un grandissimo successo ed è stato utilizzato anche come terapia alternativa a quella farmacologica convenzionale a base di statine. L'efficacia e l'insorgenza di effetti collaterali molto simili a quelle delle statine di prima generazione ha portato le autorità a controllare il prodotto derivato dal riso rosso. Il principio attivo più abbondante è stato rilevato la monocolina K che è un metabolita secondario della fermentazione del riso rosso.

Le monocoline sono strutturalmente identiche alle statine semi-sintetiche. In particolare la K è identica alla lovastatina, un farmaco prescritto dai medici largamente utilizzato per le ipercolesterolemie.

È importante sottolineare che il riso rosso fermentato non ha bisogno di alcuna prescrizione medica per essere acquistato e utilizzato. Gli studi effettuati hanno dimostrato che:

- la monocolina K essendo un farmaco presente nel fitocomplesso ha di base le stesse proprietà farmacologiche;
- il suo complesso è più disponibile oralmente aumentandone in maniera sostanziale l'assorbimento;
- una dose del fitocomplesso è 4 volte più efficace del farmaco singolo;
- la tossicità si evidenzia a dosi 4 volte inferiori rispetto al farmaco.

Tutte queste informazioni riguardo il riso rosso fermentato ha portato L'EFSA European Food Safety Authority ad intervenire per limitare la quantità di «riso rosso fermentato» presente nei nutraceutici, la massima dose ammessa ora è 2.5 mg/giorno.

Questo ultimo esempio dimostra che uno studio rigoroso delle proprietà dei nutraceutici è altamente auspicabile per evitare di incorrere in casi simili a quelli del riso rosso fermentato dove l'effetto è

dovuto a una sostanza identica a quelle di un farmaco, ma non regolamentato.

A dimostrazione dell'enorme interesse nei nutraceutici, il mercato dei nutraceutici e integratori in senso più ampio ha un fatturato pari a un quarto di quello dei farmaci convenzionali ed è in continua crescita. Purtroppo la loro regolamentazione per la messa in commercio è ancora molto arretrata e lacunosa per il controllo della reale efficacia e profilo di tossicità. E' auspicabile che le autorità regolatorie possano intervenire a regolamentare un mercato di così grande impatto economico e importante per la salute umana.