

BioVale LIP

REVIEW

RUOLO DEI NUTRACEUTICI

NELLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE

Role of Nutraceuticals in Hypolipidemic

Therapy

CARLO M. BARBAGALLO, DONATELLA PORTERA, ANTONINO DI PIETRA, FILIPPO LONGO

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS), Università degli Studi di Palermo

Tabella 1 - Meccanismi di azione ipotetici dei differenti nutraceutici con suggerito effetto ipolipemizzante.

	Sintesi Epatica Colesterolo			Uptake LDL		Assorbimento Intestinale Colesterolo	Metabolismo Acidi Biliari	
	HMGCoA Reduttasi	ACAT2	MTP	PCSK9	BSH		FXR	
Policosanoli	↓							
Polifenoli	↓	↓	↓					
Aglio	↓					↓		
Probiotici						↓	↑	
Steroli Vegetali						↓		
Guggul								↓
Berberina				↓				
Riso rosso fermentato	↓							

HMGCoA Reduttasi: Idrossimetilglutaril CoA Reduttasi; ACAT2: Acetyl-CoA acetyltransferase 2; MTP: Microsomal Transfer Protein; PCSK9: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; BSH: Bile salt hydrolase; FXR: Farnesoid X Receptor.

Tabella 2 - Sintesi dei dati clinici dei differenti nutraceutici con suggerito effetto ipolipemizzante.

	Effetti ipolipemizzanti ipotizzati in studi clinici	Efficacia confermata in studi controllati	Trials clinici
Policosanoli	LDL-C ↓ 25% circa	NO	NO
Polifenoli	LDL-C ↓ fino a 30% Trigliceridi ↓ 40% circa	NO	NO
Aglio	LDL-C ↓ 9-12%	NO	NO
Probiotici	LDL-C ↓ fino 40%	NO	NO
Guggul	LDL-C ↓ 25% circa	NO	NO
Steroli vegetali	LDL-C ↓ 5-15%	SI	NO
Berberina	LDL-C ↓ 25% Trigliceridi 35%	SI	NO
Riso rosso fermentato	LDL-C ↓ 20-30%	SI	SI

Berberina : Da qualche anno i riflettori sono puntanti soprattutto sulle proprietà metaboliche della berberina. Nel 2004 infatti Kong et al. hanno dimostrato che la berberina riduceva il colesterolo plasmatico del 29%, i trigliceridi del 35% ed il colesterolo LDL del 25% (45). Dati particolarmente incoraggianti, dunque, che in poco tempo hanno portato a dipingere la berberina come una possibile alternativa alle statine nella terapia ipocolesterolemizzante. Il meccanismo con cui questa sostanza riduce i livelli plasmatici di colesterolo differisce tuttavia da quello espletato dalle statine stesse. Mentre questi farmaci diminuiscono la sintesi del colesterolo endogeno, la berberina aumenta l'attività ed il numero dei recettori epatici per le LDL. L'azione ipolipemizzante di berberina sembrerebbe legata alla capacità di inibire una proteina (PCSK9) responsabile della parziale degradazione dei recettori LDL a livello epatico (che le statine tendono invece a promuovere) e per tale motivo sarebbe in grado di generare un interessante effetto sinergico con le statine (46, 47). Tale sinergia è dimostrabile sia in studi su colture cellulari che su animali da esperimento. Bertolini et al. hanno dimostrato gli effetti additivi del trattamento con berberina in soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, che sembrerebbe superiori a quelli di ezetimibe; una meta-analisi recente ha confermato l'efficacia ipocolesterolemizzante di berberina, seppur indicando la necessità di ulteriori dati da studi randomizzati (48). Altri studi hanno messo in luce anche l'efficacia ipoglicemizzante della berberina in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. Anche in tal senso la sostanza sembra agire principalmente a livello recettoriale, aumentando l'espressione dei recettori per l'insulina, con aumentata sensibilità a questo ormone e riduzione dell'insulinoreistenza (49). La molteplicità di azioni benefiche, la capacità di operare a più livelli e l'assenza di effetti collaterali significativi, contribuiscono a rendere la berberina uno degli nutraceutici più interessanti al momento commercializzati.

Riso rosso fermentato: La fermentazione del riso rosso da parte di un micete (*Monascus Purpureus*) produce una sostanza denominata monacolina K, che inibisce la sintesi di colesterolo (50). La monacolina K è anche conosciuta come lovastatina, una statina commercializzata in Italia ed in molti altri Paesi. Il riso rosso fermentato produce anche altre monacoline in grado di potenziare l'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi. Inoltre dati recenti dimostrano che, rispetto alla lovastatina classica, la monacolina K estratta dal riso rosso fermentato avrebbe una maggiore biodisponibilità che si trasforma in una maggiore efficacia a parità di dosaggio (51). In un lavoro che valutava l'efficacia della simvastatina (40 mg/die) versus trattamenti alternativi (incluso il riso rosso fermentato) per 12 settimane, è stata dimostrata una riduzione di LDL-C sovrapponibile nei due gruppi. Becker et al. hanno invece valutato sia la tollerabilità che l'efficacia del riso rosso fermentato in soggetti dislipidemicici con una storia pregressa di mialgie da statine (54). Altri dati hanno dimostrato l'elevata tollerabilità del riso rosso fermentato. In uno studio contro pravastatina, l'efficacia sovrapponibile sui livelli di LDL-C (27% vs 30%) si associava ad un minor tasso di sospensioni del trattamento (55). Il riso rosso quindi può rappresentare una reale alternativa terapeutica in soggetti intolleranti alle statine. Utilizzando un estratto del riso rosso fermentato, lo Xuezhikang (XZK), in un trial di prevenzione secondaria della durata di 5 anni su oltre 5.000 soggetti cinesi, Lu et al. hanno dimostrato inoltre, accanto ad un decremento del 20% circa dei livelli di LDL-C, una riduzione degli eventi coronarici maggiori nel gruppo trattato con XZK rispetto al placebo (5,7% vs 10,4%) con una riduzione del rischio relativo ed assoluto rispettivamente del 45% e 4,7% a fronte di un'elevata tollerabilità della terapia (56). Questo trial rende il riso rosso fermentato l'unico nutraceutico che ha dimostrato una riduzione di eventi clinici in un trial controllato con end-point di natura clinica.

Acido Clorogenico: Studi farmacologici hanno già dimostrato che l'acido clorogenico è un inibitore della glucosio-6-fosfatasi, un enzima che svolge un ruolo di primaria importanza nell'omeostasi glicemica del sangue. Questi risultati sono stati poi confermati da studi in vivo in cui si evidenzia che, proprio grazie a questo meccanismo d'azione, l'acido clorogenico è in grado di ridurre la glicogenolisi epatica (la trasformazione del glicogeno a glucosio nel fegato) e il glucosio circolante. Si verifica pertanto un abbassamento del tasso ematico di glicemia nel sangue e un aumento delle concentrazioni epatiche di glucosio-6-fosfatasi e di glicogeno. L'effetto sul controllo degli zuccheri nell'organismo è amplificato da un secondo meccanismo: l'inibizione del loro assorbimento. Si ipotizza che questo avvenga attraverso un meccanismo di intervento specifico e diretto sulle cellule della mucosa intestinale, determinando una riduzione del passaggio in circolo degli zuccheri introdotti con il cibo. Per sfruttare al meglio queste proprietà è stato messo a punto uno speciale estratto di Caffè verde titolato in acido clorogenico (con un bassissimo contenuto di caffeina (< 2%)), che è quindi in grado di accelerare il metabolismo degli zuccheri, di abbassare il picco glicemico, di intervenire sull'assorbimento di glucidi introdotti con la dieta e di controllare la sintesi di lipidi insulino-dipendente.

45. Kong W, Wei J, Abidi P, Lin M, Inaba S, Li C, Wang Y, Wang Z, Si S, Pan H, Wang S, Wu J, Wang Y, Li Z, Liu J, Jiang JD. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat Med* 2004; 10: 1344-1351. 46. Cameron J, Ranheim T, Kulseth MA, Leren TP, Berge KE. Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells. *Atherosclerosis* 2008; 201: 266-273. 47. Kong WJ, Wei J, Zuo ZY, Wang YM, Song DQ, You XF, Zhao LX, Pan HN, Jiang JD. Combination of simvastatin with berberine improves the lipid-lowering efficacy. *Metabolism* 2008; 57: 1029-37. 48. Pisciotto L, Bellocchio A, Bertolini S. Nutraceutical pill containing berberine versus ezetimibe on plasma lipid pattern in hypercholesterolemic subjects and its additive effect in patients with familial hypercholesterolemia on stable cholesterol-lowering treatment. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 123-49. 49. Derosa G, Maffioli P, Cicero AF. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 1113-1124. 50. Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *J Antibiot* 1979; 32: 852-854. 51. Chena C-H, Yang J-C, Uange Y-U, Lina C-J. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int J Pharm* 2013; 444: 18-24. 52. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 830-839. 53. Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, Thompson PD, Rader DJ, Becker DJ. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol* 2010; 105: 198-204. 54. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group, Li S. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1689-1693.