

## Nutraceutici ad azione ipocolesterolemizzante

Arrigo F.G. Cicero, Alessandra Reggi

Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie nefrologiche  
Alma Mater Studiorum Università di Bologna

### Riassunto

I nutraceutici possono svolgere un ruolo importante nella prevenzione cardiovascolare dei pazienti dislipidemici. Esistono diverse evidenze scientifiche a supporto dell'utilizzo di queste sostanze, da sole o in associazione, nella pratica clinica. In particolare le monacoline, la berberina, i policosanoli e il gamma-orizanolo potrebbero essere in grado di ridurre significativamente la colesterolemia. Mancano però sufficienti studi per la maggior parte dei nutraceutici su outcomes quali morbilità e mortalità, sull'opportunità di alcune associazioni commerciali, sulla tollerabilità e la sicurezza d'impiego nei diversi tipi di pazienti, sulla popolazione target, sulla modalità e i tempi d'impiego.

### Summary

Nutraceuticals play an important role in cardiovascular prevention in patients with dyslipidemia. Many studies prove a good efficacy of some nutraceuticals in reducing blood cholesterol concentrations. Has been shown that monacolin, berberine, policosanol and gamma-oryzanol represent the main molecules. However, not enough studies about testing morbidity and mortality are present in the literature, nor sufficient data regarding the use of nutraceuticals in different types of patients, on tolerability and safety, on target population, on modality of use.

**Parole chiave:** Nutraceutici, Azione ipocolesterolemizzante, Monacoline, Berberina, Policosanoli, Gamma-orizanolo

**Key words:** Nutraceuticals, Cholesterol reduction, Monacoline, Berberine, Policosanol, Gamma-oryzanol

### Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di mortalità e morbilità al mondo: la prevenzione di tali patologie ha perciò assunto un ruolo estremamente rilevante nella pratica clinica. Tra i fattori di rischio più conosciuti c'è la colesterolemia LDL, tanto più rilevante per il riscontro in circa il 25% della popolazione adulta di livelli anormali. Il rischio di malattia cardiovascolare è proporzionale ai livelli di colesterolemia LDL, anche nel range di valori "normali-alti" (es.: LDL-C compreso fra 130 e 160 mg/dL)<sup>1,2</sup>.

I nutrienti svolgono un'azione importante nel mantenere l'omeostasi dell'organismo alla dose assunta con gli alimenti, ma alcuni di essi possono avere azioni specifiche attive se supplementati a dosaggi più elevati. Per **nutraceutico** si intende una **sostanza di origine naturale che di per sé, o concentrata, ha proprietà farmacologiche note**. Dal punto di vista istituzionale, l'unica definizione ufficiale è quella della farmacopea canadese per cui il nutraceutico è un prodotto isolato o purificato da alimen-

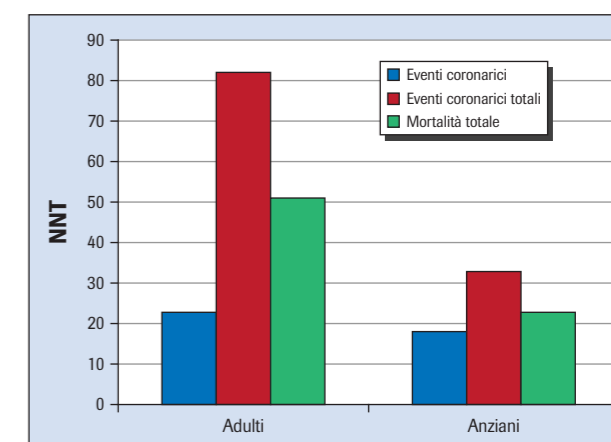
ti, generalmente venduto sotto forma di medicinale e non associato ad un alimento, che deve avere benefici fisiologici dimostrati o fornire una protezione contro le malattie croniche. Un nutraceutico per essere definito efficace deve avere una potenza farmacologica che superi la varianza spontanea del parametro che si vuole modificare. Tuttavia per non essere equiparato al farmaco non deve avere una potenza eccessiva, motivo per cui le industrie non hanno interesse ad investire sulla ricerca di effetti su outcomes forti (morbilità e mortalità), ma solo su outcomes secondari o derivati<sup>3</sup>.

Fra i nutraceutici ad azione ipocolesterolemizzante i più studiati sono le monacoline del riso rosso fermentato, i policosanoli e la berberina. Altre sostanze hanno azione meno evidente (es. i principi attivi di piante ad azione colagogo-coleretica come il carciofo) o ancora in corso di valutazione (es. i flavoni polimetossilati). I nutraceutici più efficaci agiscono sul fegato influenzando il metabolismo lipidico ed in particolare il metabolismo del colesterolo LDL. Le fibre ed i fitosteroli, svolgendo invece la loro azione sull'assorbimento intestinale del colesterolo,

risultano essere di minor impatto sul controllo dei livelli ematici di colesterolo<sup>4</sup>.

### Monacoline

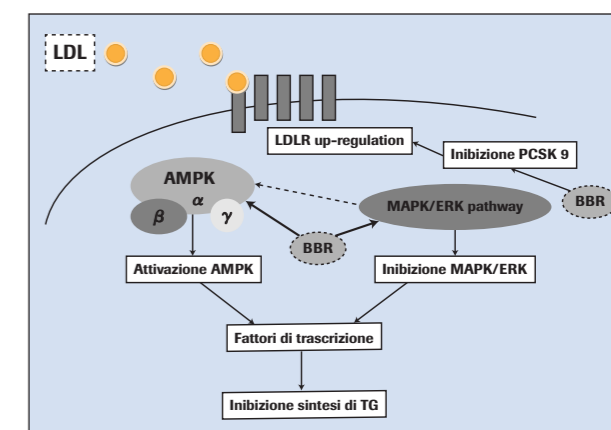
Si tratta di metaboliti fungini isolati da colture di *Monascus purpureus*, contaminante responsabile del colore rossastro del riso su cui cresce (per questo si parla di "riso rosso fermentato"). Esistono numerose monacoline, hanno una struttura molecolare complessa molto simile a quella delle statine naturali, ed in particolare della lovastatina. Hanno un metabolismo simile a quello delle statine liposolubili, assorbono abbastanza facilmente a livello intestinale e metabolizzate dall'isoforma 3A4 del citocromo P450. Agiscono, come le statine, attraverso l'inibizione reversibile dell'enzima epatico limitante la sintesi del colesterolo, la 3-idrossi-3-metil-glutarilCoenzimaA reduttasi<sup>5</sup>. L'effetto ipocolesterolemizzante delle monacoline è stato studiato in numerose categorie di pazienti: ipercolesterolemici, nefropatici, HIV+ in terapia antiretrovirale ad alta efficacia, post-infartuati, anziani. In Italia la dose utilizzabile è di soli 3 mg di monacoline per estratto, con il limite che la valutazione HPLC è in grado di riconoscere e dosare solo alcune monacoline. Con la somministrazione delle monacoline a 3 mg/die si ottiene una riduzione del colesterolo LDL del 10-15% al massimo. Usando il dosaggio di 10 mg, recentemente definito come efficace nella riduzione della colesterolemia dall'Ente Europeo per la Sicurezza Alimentare (EFSA), si può arrivare a circa un 20%. Inoltre le monacoline, come le statine, hanno un ruolo nella riduzione della proteina C reattiva ad alta sensibilità e nel miglioramento della vasodilatazione flusso-mediata. Esiste anche uno studio clinico di intervento in prevenzione secondaria, condotto in Cina (**Fig. 1**) su una popolazione di 4.780 pazienti coronaropatici, di cui 1.445 di età superiore ai 65 anni, con follow-up a 7 anni, che ha dato risultati sorprendenti in termini di riduzione del rischio di recidive di eventi letali e non, viziati probabilmente dalla mancanza di altri interventi attivi sui pazienti considerati<sup>6</sup>. Nonostante alcuni studi dimostrino la buona tollerabilità delle monacoline da parte di pazienti intolleranti alle statine<sup>7</sup>, si consiglia di usare particolare attenzione nel trattare pazienti affetti da miopatie ed assunti farmaci metabolizzati dal citocromo P450, specie quelli con ristretto range terapeutico, come la ciclosporina. I bassi dosaggi utilizzabili in Italia non dovrebbero creare problemi in pazienti affetti da insufficienza renale o epatopatie di base.



**Fig. 1** - Riduzione di eventi osservata nel Chinese Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS).

### Berberina

È un alcaloide naturale altamente concentrato in numerose piante medicinali (*Hydrastis canadensis*, *Coptis chinensis*, *Berberis aquifolium*, *Berberis vulgaris*, *Berberis aristata*). La sua biodisponibilità per via orale è bassa. La sostanza viene metabolizzata per via epatica ed espulsa dopo glucuronidazione prevalentemente per via biliare. L'organo bersaglio è prevalentemente il fegato, con un meccanismo d'azione complesso su tutto l'assetto metabolico, ancora non del tutto chiarito (**Fig. 2**)<sup>8</sup>. Probabilmente la berberina inibisce la trascrizione dell'mRNA codificante per la Proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), ovvero la proteina che facilita il distacco del recettore epatico delle LDL dalla superficie cellulare verso i lisosomi dove questo viene usualmente degradato con il risultato di un prolungamento dell'emivita del recettore, che quindi può ricaptare dal circolo ematico più colesterolo LDL per



**Fig. 2** - Meccanismo d'azione ipolipemizzante della berberina.

inviarlo allo smaltimento per via biliare. Gli effetti della berberina non sono chiaramente dose-dipendenti, già a 500 mg/die si ottiene una riduzione di circa il 20% della colesterolemia LDL e del 25% della trigliceridemia negli ipercolesterolemici puri, nei dislipidemici misti, nei diabetici di tipo 2 e negli epatopatici<sup>9</sup>; per quanto riguarda l'azione sull'insulino-resistenza nei diabetici di tipo 2, è paragonabile a quella che si ottiene con metformina alla dose piena, della quale condivide anche gli effetti collaterali gastrointestinali<sup>10</sup>. Pur mancando studi su outcomes clinici importanti per questa sostanza, i dati preliminari mostrano come essa sia in grado di aumentare il numero di progenitori delle cellule endoteliali circolanti (marcatore laboratoristico indiretto di ringiovanimento vascolare), di ridurre il numero di microparticelle endoteliali circolanti (marcatore laboratoristico di disfunzione endoteliale), ed infine di migliorare la vasodilatazione flusso-mediata (marcatore strumentale di funzionalità endoteliale)<sup>11</sup>. La berberina potrebbe interferire con il metabolismo della ciclosporina, ma la tollerabilità è in generale elevata.

### Policosanoli

È una miscela di polialcoli alifatici saturi primari di lunghezza variabile, estratti dalla cera della canna da zucchero, ma anche da cera d'api, crusca di riso e altri vegetali. I principali componenti della miscela sono Octacosanoli (ca. 60%), Triacontanoli (ca. 10%), Esacosanoli (ca. 6%), Eptacontanoli ed altri. I policosanoli agiscono attraverso l'inibizione della sintesi dell'mRNA codificante per la 3-idrossi-3-metil-glutarilCoenzima A reduttasi<sup>12</sup>. La risposta a questi nutraceutici è estremamente variabile poiché la loro attività dipende moltissimo dai polialcoli prevalenti nella miscela somministrata. Esistono numerosi trials clinici di un unico centro di ricerca cubano a supporto dell'efficacia ipocolesterolemizzante di tali molecole che sarebbero in grado di determinare un calo delle LDL anche del 20% ad un dosaggio di 10 mg/die. Tuttavia studi più recenti condotti in Europa occidentale su popolazioni differenti, pazienti più gravi e con estratti probabilmente diversi di policosanoli, tendono a mettere in discussione la loro effettiva capacità ipolipemizzante. La tollerabilità sembra ottima sul breve-medio termine<sup>13</sup>.

### Altre sostanze attive

Della maggior parte dei fitoterapici utilizzati come tali per la riduzione del colesterolo (es. *Allium sativum*,

*Cynara scolimus*, *Sylibum marianum*) non si conosce il principio attivo correlato all'azione ipolipemizzante (usualmente lieve) oppure si attribuisce l'efficacia al fitocomplesso. Il gamma-orizanolo estratto dalla crusca del riso eserciterebbe la sua blanda azione ipocolesterolemizzante attraverso la sua componente 4-desemtilsterolica interferendo con l'assorbimento intestinale del colesterolo dietetico<sup>14,15</sup>. I flavoni metossilati estratti dalla buccia degli agrumi sembrano inibire direttamente la formazione di lipoproteine contenenti apolipoproteina B (LDL, VLDL), sia tramite la riduzione della sintesi epatica degli esteri del colesterolo, che attraverso l'attivazione dei Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR)<sup>16</sup>. Il meccanismo d'azione è interessante, ma le prove di efficacia ipocolesterolemizzante nell'uomo ancora molto carenti. Gli acidi grassi polinsaturi della serie omega 3 e l'acido nicotinico riducono, a dosaggi elevati (grammi), prevalentemente la trigliceridemia, la Levo-carnitina solo la lipoproteina (a).

### Prodotti assemblati

In Italia la maggior parte dei nutraceutici ad azione ipolipemizzante si trova in commercio sotto forma di composito, ovvero di associazione di diverse sostanze a dosaggio ridotto, assemblate in modo da sfruttare una, per lo più presunta, sinergia dei componenti. Sussistono vari motivi per cui si preferisce commercializzare prodotti di questo tipo: limitazioni legali (es. non si possono usare più di 10 mg di monacoline/dose per legge), effetti collaterali (es. la berberina a dosaggi superiori a 500 mg/die ha maggiori probabilità di indurre problemi gastroenterici), ragioni economiche (una formulazione più complessa consente la differenziazione rispetto alla concorrenza e un possibile risparmio sulla materia prima). Talvolta questo fenomeno porta alla creazione di prodotti in cui manca un reale razionale di associazione e le sostanze attive sono sotto-dosate in relazione all'effetto ipolipemizzante ricercato.

Pertanto, prima di prescrivere questi nutraceutici sarà auspicabile indagare l'affidabilità dell'origine delle materie prime, la compatibilità del dosaggio dei singoli componenti con l'efficacia desiderata, la razionalità della sinergia in relazione al meccanismo d'azione delle diverse sostanze della formulazione, l'esistenza di studi che confermino l'efficacia dell'associazione.

Tra le associazioni più testate vi è quella tra monacoline (3 mg) e policosanoli (10 mg), che ha il razio-

nale di combinare un inibitore della sintesi dell'idrossi-metil-glutaril-Coenzima A reduttasi (policosanoli) con un inibitore dell'attività (monacoline). Questa associazione darebbe una riduzione della colesterolemia LDL di circa il 20%<sup>17,18</sup>. Un'altra associazione preconstituita con un razionale formulativo è quella che unisce agli inibitori della sintesi del colesterolo la berberina che facilita lo smaltimento del colesterolo circolante (Fig. 3). Questo tipo di associazione, oltre ad aumentare l'efficacia ipocolesterolemizzante (fino al 25% di riduzione della colesterolemia LDL), agisce anche sui trigliceridi (-20%). Inoltre ha il vantaggio di essersi dimostrata efficace nei pazienti statino-intolleranti<sup>19</sup> e di avere effetti positivi su marcatori indiretti di salute vascolare come la vasodilatazione flusso-mediata e l'onda di pulsazione aortica<sup>20</sup>.

### Conclusioni

Lo sfruttamento di sostanze derivate dai nutrienti ai fini ipolipemizzanti rappresenta l'alternativa possibile alla terapia convenzionale che per ragioni etiche ed economiche non può essere somministrata

### Bibliografia

- Dahlöf B. Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment. *Am J Cardiol* 2010; 105(1 Suppl): 3A-9A.
- Gould AL, Davies GM, Alemao E, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther* 2007; 29(5): 778-794.
- Guarneri M, Mercado N, Suhar C. Integrative approaches for cardiovascular disease. *Nutr Clin Pract* 2009; 24(6): 701-708.
- Cicero AFG, Ertek S. Natural sources of antidyslipidaemic agents: is there an evidence-based approach for their prescription? *Med J Nutr Metab* 2008; 1(2): 85-93.
- Journoud M, Jones PJ. Red yeast rice: a new hypolipidemic drug. *Life Sci* 2004; 74(22): 2675-83.
- Li JJ, Lu ZL, Kou WR, et al. Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Impact of Xuezhikang on coronary events in hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). *Ann Med* 2010; 42(3): 231-40.
- Cicero AFG, Derosa G, Borghi C. Red yeast rice and statin-intolerant patients. *Am J Cardiol* 2010; 105(10): 1504.
- Cicero AFG, Ertek S. Berberine: metabolic and cardiovascular effects in preclinical and clinical trials. *Nutr Diet Suppl* 2009; 1: 1-10.
- Cicero AFG, Ertek S. Metabolic and cardiovascular effects of berberine: from preclinical evidences to clinical trial results. *Clin Lipidol* 2009; 4(5): 553-563.
- Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57(5): 712-7.
- Wang JM, Yang Z, Xu MG, et al. Berberine-induced decline in circulating CD31+/CD42- microparticles is associated with improvement of endothelial function in humans. *Eur J Pharmacol* 2009; 614(1-3): 77-83.

alla così ampia popolazione interessata da alterazioni del metabolismo lipidico, in assenza di elevato rischio cardiovascolare. Tuttavia a fronte di un numero consistente di nutraceutici con efficacia e sicurezza nota su modelli in vivo ed ex-vivo, ci sono

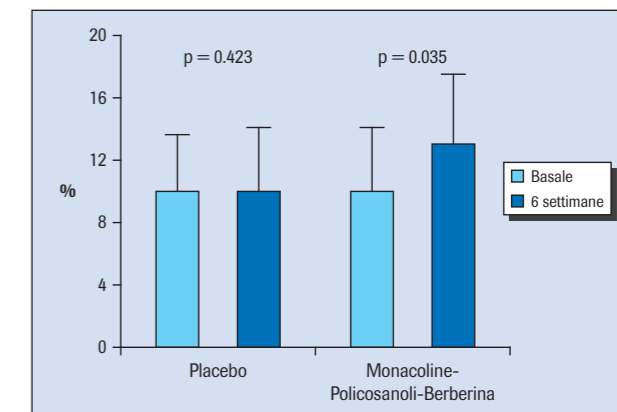


Fig. 3 - Effetto dell'associazione monacoline-policosanoli-berberina sulla vasodilatazione flusso mediata rispetto al placebo.

poche sostanze adeguatamente studiate nell'uomo, in particolare in pazienti particolarmente fragili come donne in gravidanza, anziani, pazienti affetti da epatopatie o insufficienza renale.

- Singh DK, Li L, Porter TD. Policosanol inhibits cholesterol synthesis in hepatoma cells by activation of AMP-kinase. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318(3): 1020-6.
- Marinangeli CP, Jones PJ, Kassis AN, Eskin MN. Policosanols as nutraceuticals: fact or fiction. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010; 50(3): 259-67.
- Cicero AF, Gaddi A. Rice bran oil and gamma-oryzanol in the treatment of hyperlipoproteinaemias and other conditions. *Phytother Res* 2001; 15(4): 277-89.
- Berger A, Rein D, Schäfer A, et al. Similar cholesterol-lowering properties of rice bran oil, with varied gamma-oryzanol, in mildly hypercholesterolemic men. *Eur J Nutr* 2005; 44(3): 163-73.
- Kurowska EM, Manthey JA, Casaschi A, Theriault AG. Modulation of HepG2 cell net apolipoprotein B secretion by the citrus polymethoxyflavone, tangeretin. *Lipids* 2004; 39: 143-51.
- Cicero AFG, Brancaloni M, Laghi L, et al. Antihyperlipidaemic effect of a Monascus purpureus brand dietary supplement on a large sample of subjects at low risk for cardiovascular disease: a pilot study. *Complement Ther Med* 2005; 13: 273-278.
- Cicero AFG, Benvenuti C, ARMoweb study Group. Efficacy of a red yeast based nutraceutical in large subgroups of hypercholesterolemic subjects in every day clinical practice. *Med J Nutr Metab* 2010; 3: 239-246.
- Cicero AFG, Derosa G, Bove M, et al. Long-term effectiveness and safety of a nutraceutical based approach to reduce cholesterol in statin intolerant subjects with and without metabolic syndrome. *Curr Topics Nutr Res* 2009; 7(3-4): 121-126.
- Affuso F, Ruvolo A, Micillo F, et al. Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(9): 656-61.