

Ruolo dei nutraceutici nell'ipercolesterolemia di grado lieve-moderato e nella dislipidemia mista

Nella pratica clinica i nutraceutici ad azione ipocolesterolemizzante possono assumere un ruolo importante in particolari setting di pazienti: nei soggetti con ipercolesterolemia di grado lieve-moderato, nella dislipidemia mista e negli stati di disglicemia. È necessario però avvalersi di preparati contenenti sostanze che diano le più ampie garanzie di purezza e sicurezza. Inoltre, l'impiego di questi prodotti non va considerato sostitutivo di misure farmacologiche già consolidate

Marco Bucci¹, Francesco Cipollone^{1,2}

► Le dislipidemie: definizione, classificazione epidemiologia

Le alterazioni del metabolismo lipidico e lipoproteico, più comunemente note come dislipidemie, sono di frequente osservazione nella comune pratica clinica.

Se ne distinguono diverse forme, che possono riguardare il solo colesterolo (iper/ipocolesterolemie), i soli trigliceridi (ipertrigliceridemie) o entrambe le frazioni lipidiche circolanti nel sangue (forme miste).

Sono tra loro diverse per eziopatogenesi, caratteristiche cliniche e risposta al trattamento. Possono essere primitive o secondarie ad altre condizioni cliniche e la loro conoscenza è fondamentale per una corretta diagnosi e un'efficace impostazione terapeutica.

• **Le dislipidemie primitive**, comunemente note come "ipercolesterolemia familiare" (FH), sono dovute a mutazioni di uno o più geni che intervengono nelle varie tappe del metabolismo lipidico. Se ne conoscono diverse varianti, trasmesse con modalità autosomica dominante (ADH) o autosomica recessiva (ARH). Sono dovute ad alterazioni dei geni deputati alla sintesi del recettore per l'LDL-C (ADH-1, ARH); alla sintesi di Apo-B (ADH-2); o alla sintesi della PCSK9 (ADH-3). Queste forme sono tutte gravate da un significativo aumento del rischio di eventi cardiovascolari (CV), fino a 20 volte superiore rispetto ad un individuo che non ne sia affetto, per cui è fondamentale una loro diagnosi precoce ed un altrettanto tempestivo trattamento con adeguati farmaci ipolipidemizzanti.

• **Le dislipidemie secondarie** sono invece conseguenti ad altre condizioni patologiche (ad es. il diabete mellito, la sindrome metabolica, l'obesità, le nefropatie con la conseguente insufficienza renale cronica, le tireopatie, molte malattie autoim-

muni, ecc) o, in certi casi, all'assunzione di farmaci (forme iatrogene), per cui il trattamento dovrà riguardare la patologia scatenante o l'allontanamento del farmaco responsabile. Non va comunque escluso che una forma inquadrata come secondaria possa persistere, anche dopo la correzione dell'elemento scatenante, per una co-esistente forma primitiva sottostante e fino allora sconosciuta; o, viceversa, che una forma primitiva diventi particolarmente resistente al trattamento per l'insorgenza di una forma secondaria, fino allora inesistente.

Tralasciando, in questo contesto, le rare forme di ipo-HDL-colesterolemia, in genere legate alla presenza di ipo-alfa-lipoproteinemia (= deficit di LCAT, deficit di ABCA1, mutazioni di ApoA-I), i quadri clinici più frequentemente osservati possono essere classificati come in *tabella 1*. Le forme primitive sono molto rare in omozigosi, relativamente rare in eterozigosi: l'ipercolesterolemia familiare eterozigote ha una prevalenza stimata tra 1:500-1:250, ma la sua diagnosi è ancora sottostimata an-

¹Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università di Chieti Centro di Eccellenza Europeo e di riferimento regionale per l'aterosclerosi, l'ipertensione e le dislipidemie

²Istituto di Clinica Geriatrica Università "G. D'Annunzio" - Chieti

Tabella 1

Classificazione delle dislipidemie

Ipercolesterolemia	Primitiva	<ul style="list-style-type: none"> • ADH-1 • ADH-2 • ADH-3 • ARH • Ipercolesterolemia poligenica
	Secondaria	<ul style="list-style-type: none"> • Tireopatie • Si. Nefrosica • Epatopatie colestatiche
Ipertrigliceridemia	Primitiva	<ul style="list-style-type: none"> • Ipertrigliceridemia familiare • Iperchilomicronemia familiare • Deficit di ApoA-V
	Secondaria	<ul style="list-style-type: none"> • Diabete mellito • Alcool • Obesità • Insufficienza renale cronica
Dislipidemia mista	Primitiva	<ul style="list-style-type: none"> • Iperlipemia familiare combinata (FCH) • Deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL-D) • Dis-betaipoproteinemia (tipo III) • Iperlipoproteinemia di tipo V • Deficit di lipasi epatica (HL)
	Secondaria	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome metabolica • Nefropatie • Malattie autoimmuni • Epatopatie colestatiche

che per via della scarsa conoscenza degli score clinici (Simon-Bloom; Dutch Lipid Clinic Network), sia per l'ancora limitata accessibilità ai test di conferma genetica (*Catapano*). La prevalenza delle forme secondarie è invece difficile da stimare a causa della molteplicità di situazioni in cui possono ritrovarsi, ma si ritiene che, dato il costante aumento di condizioni cliniche come l'obesità, il diabete o il poli-trattamento farmacologico, il suo riscontro diverrà sempre più frequente nella comune pratica clinica. La loro rilevanza clinica è legata al fatto che, laddove prevalga un importante aumento del colesterolo, esse esercitano un effetto sfavorevole sul rischio di eventi CV, mentre nel caso di un aumento dei trigliceridi possono sviluppare epatosteatosi o, nei casi estremi, una pancreatite.

► **Le dislipidemie miste: meccanismi patogenetici**

Particolare rilievo clinico hanno le dislipidemie miste, che si possono riscontrare come forme primitive (abbastanza comune l'iperlipemia familiare combinata; le altre forme riportate in *tabella 1* sono molto più rare), oppure, assai più di frequente, come forme secondarie nei pazienti con sindrome metabolica o con nefropatie.

In tutti i casi, le alterazioni del profilo lipidico provocano un aumento del rischio di eventi CV ma, riconoscendo processi patogenetici diversi, richiederanno interventi diagnostici e terapeutici differenti.

Nelle forme primitive una mutazione genica provoca una disfunzione lungo le vie metaboliche del colesterolo o dei trigliceridi, con loro conseguen-

te accumulo nel sangue e, alla lunga, rischio d'insorgenza di complicanze. Nelle forme secondarie i meccanismi sono alquanto più complessi, ma comunque in gran parte conosciuti e possono essere riassunti secondo lo schema fisiopatologico degli eventi che portano allo sviluppo della sindrome metabolica (*figura 1*).

Secondo una delle più recenti definizioni (*Alberti*), la diagnosi di sindrome metabolica può essere confermata se sono presenti almeno tre dei seguenti criteri:

- obesità viscerale (rilevata misurando la circonferenza vita: M ≥ 94 cm; F ≥ 80 cm);
- alterata glicemia a digiuno (> 100 mg/dL) o precedente diagnosi di diabete mellito franco;
- ipertrigliceridemia (> 150 mg/dL) oppure trattamento specifico già in atto;
- basso HDL-C (M < 40 mg/dL; F < 50 mg/dL) oppure trattamento specifico già in atto;
- valori di PA normali alti ($> 130/85$ mmHg) o precedente diagnosi di ipertensione arteriosa già in trattamento.

La comparsa di questi caratteri riconosce una ben definita cascata di eventi, che può avvenire in tempi diversi e più o meno lunghi e che può essere schematizzata come in *figura 1*.

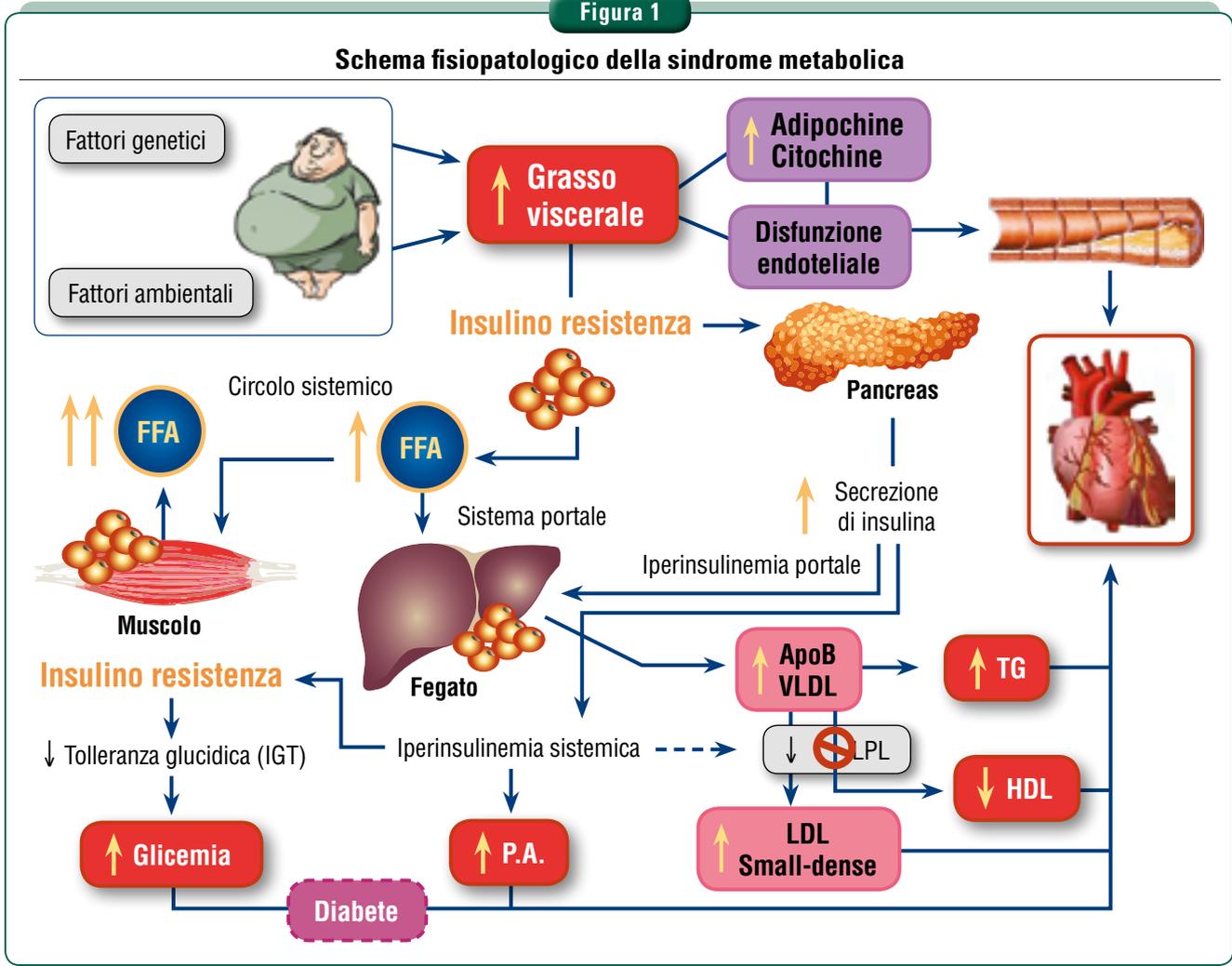
Il grasso viscerale e la resistenza insulinica (IR) svolgono un ruolo centrale, in quanto determinano una serie di alterazioni bio-umorali, non solo di ordine glico-metabolico.

► **Ruolo dell'infiammazione e dell'ossidazione**

L'infiammazione è un processo biologico attraverso il quale le cellule immunitarie proteggono l'ospite da un'infezione batterica o da lesioni tissutali; il suo sviluppo deve essere però controllato nel tempo per evi-

Figura 1

Schema fisiopatologico della sindrome metabolica



tare i deleteri effetti di una risposta infiammatoria cronica.

La risposta ossidativa è, a sua volta, profondamente coinvolta nella regolazione dei processi infiammatori [Pike, Popolo]. I processi di ossidazione (produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) nella parete vasale) e di infiammazione (attivazione di NF-κB, citochine infiammatorie IL-6, IL-1β, TNF-α si influenzano reciprocamente, portando alla disfunzione delle cellule endoteliali e alla proliferazione delle cellule muscolari lisce (SMC) dei vasi sanguigni.

Per questi motivi, lo studio dei ROS e il loro ruolo negli esseri umani

stanno suscitando un crescente interesse tra gli scienziati. Gli antiossidanti sintetici, sicuramente efficaci nell'inibizione dei radicali liberi, potrebbero risultare tossici e pericolosi per il corpo umano (Cornwell), per cui l'attenzione si sta sempre più spostando sui prodotti naturali, in particolare sui loro potenziali effetti antiossidanti e antiinfiammatori (Huang, Sannigrahi, Braka).

► Ruolo del grasso viscerale

Secondo la visione "classica", il tessuto adiposo agisce come deposito e accumula riserve energetiche. Una

visione più "moderna", lo riconosce oggi anche come organo endocrino che, attraverso la secrezione di numerosi ormoni (ad es. le adipochine come: la leptina, che regola il senso di appetito; la resistina, che determina la resistenza all'insulina; l'adiponectina, che regola la produzione di glucosio e il catabolismo degli acidi grassi), influenza il metabolismo di tutto l'organismo. L'aumento dei depositi di grasso determina, fin dalle prime fasi, un'alterazione delle adipochine, con aumento della leptina e della resistina e con riduzione dell'adiponectina. Oltre a queste funzioni, il grasso, soprattutto quello viscerale

(tipico della sindrome metabolica), produce le citochine infiammatorie (TNF- α , PAI-1, IL-1, IL-6), che innescano la disfunzione e il danno endoteliale e poi mantengono una situazione di infiammazione cronica, subdola, di basso livello (*chronic low-level inflammation*) che rappresenta una delle cause principali di molte patologie degenerative o di un invecchiamento precoce, e che poi sfociano, ad esempio, negli eventi cardio-cerebrovascolari.

L'età (che porta a una progressiva disfunzione dei mitocondri e li rende sempre più esposti all'azione dei radicali liberi) e il fumo di sigaretta (che aumenta la produzione di diverse citochine pro-infiammatorie, non solo IL-6 e TNF- α , ma anche IL-1 β , IL-8), influenzano questo processo, peggiorandone gli effetti.

► Ruolo dell'insulina

Fisiologicamente, l'insulina stimola la lipogenesi e inibisce la lipolisi: di conseguenza, in condizioni normali si ha un ridotto rilascio in circolo di acidi grassi liberi (FFA). In condizioni patologiche, come la carenza di insulina (diabete mellito tipo I) o la resistenza all'insulina (diabete mellito tipo II, obesità addominale, sindrome metabolica), si assiste a una situazione inversa, con aumento dei FFA che a loro volta inducono insulino-resistenza, creando così un circolo vizioso. Inoltre, in condizioni normali, l'insulina aumenta la degradazione di ApoB e stimola l'azione della lipoproteinlipasi (LPL), enzima deputato alla clearance dei chilomicroni e delle VLDL, ricche di trigliceridi. Nella sindrome metabolica e nel diabete tipo II, in cui s'instaura una situazione di insulino-resistenza, si assiste ad una maggiore sintesi epatica di ApoB e delle VLDL. L'aumento di ApoB e di VLDL è il meccanismo patogenetico

fondamentale della dislipidemia mista, detta "dislipidemia aterogena", fenotipicamente caratterizzata da ipertrigliceridemia, bassi livelli di HDL-C ed LDL normali o solo lievemente aumentate, ma con redistribuzione delle loro sub-frazioni e aumento della quota circolante di LDL piccole e dense, dotate di più spiccato potere aterogeno. Infine, va ricordato che le VLDL non trasportano solo i trigliceridi, ma anche quote significative di colesterolo per cui, nonostante i valori assoluti di LDL siano normali o poco superiori alla norma, anche i livelli del colesterolo sono in genere superiori alla norma, in quanto si tratta proprio del colesterolo contenuto nelle VLDL.

Inoltre, l'insulino-resistenza comporta un aumento della glicemia e un'iperinsulinemia sistemica che, a sua volta, attraverso meccanismi di aumento del riassorbimento del sodio, dell'attivazione del sistema nervoso autonomo simpatico e di quello dell'asse renina-angiotensina-aldosterone, comporta un aumento della pressione arteriosa.

• **In conclusione** nella sindrome metabolica si ha un'aumentata sinte-

si delle frazioni lipoproteiche (VLDL e LDL in particolare) e un loro alterato metabolismo, per la presenza del danno endoteliale, laddove sono concentrate le citochine infiammatorie. Le alterazioni dei parametri bio-umoralali sono più precoci e, anche se difficili da indagare sul piano clinico, esse non vanno dimenticate quando si voglia considerare il rischio CV legato alla sindrome metabolica. Infatti, lo stato ossidativo e la conseguente risposta infiammatoria cronica, sia pure di bassa intensità, condizionano il rischio di rottura delle placche aterosclerotiche, che col tempo inevitabilmente si formano sulla parete vasale. E, indipendentemente dal volume, una placca che si rompe può facilmente esporre al rischio di complicanze anche con esiti clinicamente importanti.

Di conseguenza, affinché un intervento preventivo sia ancor più efficace, esso dovrà mirare non solo alla correzione dei parametri clinici (obesità) e metabolici (glicemia e profilo lipidico in particolare), ma non dovrà trascurare, se possibile, di far qualcosa anche sui parametri bio-umoralali (tabella 2).

Tabella 2

Caratteristiche dell'intervento preventivo efficace nella sindrome metabolica

Parametri da correggere		Tipo di intervento
Clinici	Obesità	Stile di vita (dieta, attività motoria)
	Iperensione	Farmaci antipertensivi a basso/nulla impatto metabolico
Metabolici	Dislipidemia mista	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta • Fibrati • n-PUFA • Nutraceutici a base di MoK, berberina, bergamotto, ecc....
	Glicemia	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta • Alcuni nutraceutici a base di Cromo, gelso bianco, ecc....
Bio-umoralali	NO, ROS, COX-2... citochine infiammatorie	<ul style="list-style-type: none"> • Stop fumo • Alcuni nutraceutici a base di bergamotto, resveratrolo, n-PUFA, ecc....

► **Ipercolesterolemia, dislipidemia mista e rischio cardiovascolare: possibilità di intervento**

- **Nell'ipercolesterolemia primitiva** il difetto genetico gioca un vero e proprio ruolo causale nel determinare l'aumento della colesterolemia e, di conseguenza, l'insorgenza dell'evento CV: il rapporto causa-effetto è dunque immediato e la necessità di un trattamento farmacologico il più possibile intensivo è di facile intuizione.
- Viceversa, la **dislipidemia mista** che spesso si osserva nelle varie forme secondarie, come ad esempio nella sindrome metabolica e nel diabete tipo II, è anch'essa una condizione che, come abbiamo visto, aumenta il rischio CV, ma lo fa attraverso una serie di molteplici effetti, metabolici e bio-umoralì, per cui l'intervento dovrà mirare a correggere ciascuno di questi parametri chiamati in gioco.
- **Nelle forme di ipercolesterolemia pura**, il trattamento standard si basa sulle statine e sulla scelta delle diverse molecole (in monoterapia o in associazione con ezetimibe) in base alla loro efficacia e tollerabilità, al fine di raggiungere il target terapeutico indicato dalle linee guida per ridurre il rischio di eventi (*Catapano*).
- **Nelle forme miste**, invece, l'impostazione del trattamento è più complessa. Intanto, vi è da dire che nel caso di dislipidemia mista secondaria (sindrome metabolica) il trattamento non è rimborsabile. Ciononostante, per correggere le alterazioni del profilo lipidico può essere necessario associare più farmaci, sia ad azione ipocolesterolemizzante (come le statine) che ipotrigliceridemizzante (come i fibrati) e aumentare le loro dosi nel tentativo di raggiungere i livelli normali, con ciò rischiando che insorgano fastidiosi effetti colla-

terali (mialgie) e che la compliance del paziente via via si riduca.

Per questi motivi, specie nelle prime fasi, quando la dislipidemia è ancora di grado lieve-moderato, ma le caratteristiche del paziente sono tali da far pensare già a un quadro di sindrome metabolica, si può pensare a un trattamento a base di nutraceutici, nei quali si ritrovano interessanti bioelementi attivi sui molteplici fattori bioumoralì e metabolici fin qui descritti. Tali composti, di origine naturale, sono in genere molto ben tollerati dal paziente facilitando un trattamento anche di medio-lungo termine, che permetta di correggere non solo i parametri laboratoristici immediatamente evidenti ma anche, ad esempio, quei fattori infiammatori che silenziosamente condizionano il rischio di complicanze CV.

► **Panoramica sui nutraceutici**

Sul mercato esistono oggi innumerevoli prodotti, ciascuno costituito da una miscela di nutrienti dotati di potenziali benefici effetti sulla salute. Passeremo quindi rapidamente in rassegna alcuni di questi per inquadrarne il loro ruolo sui markers bioumoralì e sui parametri metabolici.

► **Bergamotto**

L'agrume, noto da molto tempo nell'industria della cosmesi, negli ultimi anni è stato studiato anche per le sue numerose proprietà potenzialmente benefiche per la salute. L'estratto di bergamotto è, infatti, ricco di flavonoidi e furanocumarine (*Gardana*) che possiedono proprietà antiossidanti, antiinfiammatorie (e di conseguenza vasoprotettive), nonché ipolipemizzanti ed ipoglicemizzanti (*Mollace 2011*).

Per quanto riguarda gli effetti sull'assetto lipidico, i derivati di flavonoidi contenuti nel succo di bergamotto -

tra i quali esperetina, naringenina brutieridina e melitidina, enzimi noti con la sigla HMGF (idrossi- metile- glutaril-flavononi) - hanno un affetto ipocolesterolemizzante: essi, infatti, da un lato si comportano come statine, inibendo l'enzima HMGCo-A reductasi, dall'altro, inibendo anche l'attività dell'ACAT (AcilCoenzimaA-Colesterolo-Acyl-Transferasi), riducono l'assemblaggio delle lipoproteine VLDL e LDL; in definitiva, riducono il colesterolo LDL, senza tuttavia avere gli effetti collaterali dei farmaci. Inoltre, l'esperetina, agendo anche su un enzima chiave, la fosfatidico-fosfolipasi (PAP), inibisce la sintesi epatica dei trigliceridi. Altro aspetto importante, dal punto di vista metabolico, è che il succo di bergamotto possiede anche un'attività ipoglicemizzante: la naringenina, infatti, incrementa l'attività dell'AMP chinasi (AMPK) e l'*uptake* di glucosio nel muscolo e a livello epatico, il che si traduce in un miglioramento della sensibilità all'insulina e della tolleranza glicidica.

Per quanto riguarda l'azione sull'endotelio, i flavonoidi contenuti nel bergamotto, incrementando l'attività di alcuni enzimi ad azione antiossidante, limitano la produzione di radicali liberi dell'ossigeno nella parete vasale, migliorano la produzione endoteliale di ossido nitrico e modulano anche la risposta infiammatoria: in particolare, inibendo l'attivazione di NF-kB, riducono l'espressione delle citochine infiammatorie IL-6, IL-1 β , TNF- α e quindi avrebbero effetti anti proliferativi sulle cellule muscolari lisce (SMC) dei vasi sanguigni e contribuirebbero alla prevenzione dell'arteriosclerosi (*Risitano*).

Gli antiossidanti naturali, come il succo di bergamotto, possono quindi avere un ruolo importante nella prevenzione del danno vascolare dovuto a proliferazione di SMC e a disfunzione delle cellule endoteliali.

Uno studio su un modello di angioplastica su ratti ha dimostrato che il pre-trattamento con estratto di olio essenziale di bergamotto riduceva la proliferazione di neointima, la formazione di radicali liberi e l'espressione del recettore per LDL-ox in modo dose-dipendente (*Mollace 2008*).

Da un punto di vista della prevenzione cardiovascolare, il succo di bergamotto avrebbe anche proprietà antianginose, antiaritmiche e vasodilatanti (con effetti simili al verapamil) dimostrate sia in studi in vitro (*Impelizzeri*) (*Kang*), sia in vivo (*Occhiuto*).

Nell'uomo, una serie di studi, che avevano valutato gli effetti dell'aromaterapia con estratto di bergamotto e altri oli essenziali, avevano dimostrato spesso benefici effetti sulla riduzione della PA e della FC (*Navarra*). Per confermare i dati clinici sull'uomo, tuttavia, erano ancora necessari studi disegnati ad hoc e che utilizzassero preparati a base di succo di bergamotto purificato e standardizzato. Un recente lavoro ha investigato gli effetti di un estratto di bergamotto (*Bergavit*, contenente alte concentrazioni di flavonoidi in dosi standardizzate e con proprietà antiossidanti, ipolipemizzanti e vasoprotettive) somministrato per 6 mesi a dose fissa giornaliera su soggetti con ipercolesterolemia di grado moderato (LDL-C 160-190 mg/dL): al termine dello studio si è osservata una riduzione della colesterolemia totale e della trigliceridemia, con aumento della concentrazione di HDL-C e, ancor più interessante, una riduzione delle LDL, in particolare di quelle più piccole e dense, maggiormente aterogene. Lo stesso studio clinico ha anche dimostrato una riduzione dello spessore miointimale a livello carotideo (cIMT) (*Toth*).

I meccanismi attraverso i quali i diversi flavonoidi presenti nel bergamotto esplicano la loro dimostrata attività ipolipidemizzante non sono del tutto

chiari. Due di questi flavonoidi, l'espetrina e la naringenina, sono in grado di aumentare, nel topo, l'ossidazione epatica degli acidi grassi attraverso un *up regulation* dell'espressione genica degli enzimi coinvolti nella beta-ossidazione dei perossisomi, e ciò potrebbe spiegare la loro capacità di ridurre i livelli di colesterolo, trigliceridi, fosfolipidi e acidi grassi liberi (FFA) [*Huong*]. Un altro, la neoesperidina, ha dimostrato di ridurre, nel topo, la glicemia, la trigliceridemia, ma anche i livelli di leptina serica, da cui si può ipotizzare un suo ruolo nel trattamento della sindrome metabolica e nella prevenzione del diabete mellito (*Jia*).

Altri due flavonoidi coniugati, la brutieridina e la melitidina, sono stati recentemente estratti dal bergamotto e identificati come analoghi strutturali delle statine, con le quali condividono la capacità di ridurre la concentrazione dell'HMGCoA-R (3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Reduttasi), enzima chiave nella sintesi del colesterolo [*Leopoldini*]; recentemente, è stata dimostrata la loro azione ipocolesterolemizzante nei ratti e poi anche nell'uomo (*Mollace, 2011*).

• **In conclusione** i molteplici effetti positivi, sia sui meccanismi di sviluppo dell'aterosclerosi, sia sui fattori di rischio cardiovascolare, come pure sul danno d'organo subclinico, inducono a pensare che una supplementazione a base di estratto di bergamotto possa essere utile nella prevenzione cardiovascolare.

► **Cromo**

Pare che composti naturali, come il Cromo (Cr) e i polifenoli di tipo A contenuti nella cannella, abbiano positivi effetti nel migliorare la sensibilità all'insulina e il controllo della glicemia. Il Cr è un nutriente naturale coinvolto nel metabolismo dei carboidrati e dei lipidi ed è quindi ovvio che i segni della carenza di Cr (in particolare l'al-

terata glicemia a digiuno, che ne è la caratteristica principale, ma anche l'obesità viscerale, gli elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di HDL-C, i valori di pressione arteriosa normale-alta) sono simili a quelli della sindrome metabolica. Si è visto che il *primum movens* che porta allo sviluppo della sindrome metabolica sia la progressiva riduzione della sensibilità all'insulina, che a sua volta innesca la serie di effetti (*vedi figura 1*) che portano alla comparsa dei segni e alla definizione della diagnosi.

Diversi studi (*Anderson*) hanno dimostrato che, nell'uomo, supplementazioni di Cr trivalente possono migliorare la sensibilità sistemica all'insulina e di conseguenza tutti i parametri ad essa correlati, sia nei pazienti con sindrome metabolica che nei pazienti con diagnosi di diabete di recente insorgenza (*Sharma*).

► **Monacolina K**

La monacolina K (MoK) è la più attiva di una famiglia di sostanze prodotta in seguito alla fermentazione del riso a opera di un fungo (*Monascus purpureus*), strutturalmente e funzionalmente analoga alla lovastatina e perciò capace di inibire la HMG-CoA reduttasi e quindi la sintesi del colesterolo (*Gordon 2011, Burke*).

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della MoK nel trattamento di pazienti con ipercolesterolemia lieve-moderata. Studi controllati contro placebo, di durata anche superiore a 4 anni, hanno dimostrato una riduzione variabile del colesterolo totale dal 16% al 31% e del colesterolo LDL dal 22% al 32% (*Mannarino*). Efficacia e sicurezza sono state confermate anche in uno studio prospettico in doppio cieco controllato con placebo, nel quale, peraltro non sono stati segnalati eventi avversi nei due bracci d'intervento (*Heber 1999*).

Una metanalisi di tredici studi rando-

mizzati controllati contro placebo condotta in oltre 800 pazienti dislipidici, ha dimostrato che MoK è capace di ridurre significativamente i livelli di colesterolo LDL (-34 mg/dL, 95% CI -28/-40 mg/dL; $p < 0,001$) rispetto al placebo, e che l'effetto ipocolesterolemizzante non è correlato alla dose o alla durata dell'intervento con MoK e non è associato all'insorgenza di effetti collaterali (Li). È stato condotto anche un trial di prevenzione secondaria finalizzato a valutare l'efficacia di MoK sul rischio di eventi CV. I risultati del China Coronary Secondary Prevention Study (CCPS), condotto in una popolazione di 4.870 pazienti cinesi con pregresso infarto del miocardio e ipercolesterolemia moderata, randomizzati a ricevere per 5 anni MoK o placebo, hanno dimostrato una riduzione dei livelli di LDL colesterolo (-20%), accompagnata a una riduzione significativa del rischio di eventi coronarici (-45% rispetto al placebo), della mortalità totale (-33%), della mortalità CV (-30%), e della necessità di interventi di rivascolarizzazione coronarica (-33%), con un profilo di tollerabilità sovrapponibile al placebo (Lu). L'effetto protettivo CV di MoK sembra essere avvalorato dalla dimostrazione che la sua somministrazione si accompagna a un miglioramento della funzione endoteliale (Zhao).

Diversi studi randomizzati hanno anche esaminato il profilo di tollerabilità di MoK in pazienti che avevano interrotto o rifiutato il trattamento con statine per intolleranza, dimostrando una buona efficacia (riduzione della colesterolemia LDL del 27% rispetto al placebo), con un profilo di tollerabilità (livelli di CPK, transaminasi e scala del dolore) sovrapponibile al placebo (Becker).

A sostegno del possibile impiego del riso rosso fermentato nel paziente con ipercolesterolemia, le linee guida

europee per il trattamento delle dislipidemie, lo annoverano tra gli integratori dietetici con attività ipocolesterolemizzante (Catapano) e anche l'EFSA, in un *claim* del 2011, ha confermato una relazione causa-effetto tra consumo di 10 mg/die di MoK e mantenimento di un'adeguata concentrazione di colesterolo LDL. Tuttavia, la sicurezza dei diversi preparati commerciali contenenti MoK è ancora oggetto di dibattito: la quantità di MoK può variare anche significativamente tra prodotto e prodotto (Gordon 2010) e in alcuni prodotti sono state rilevate tracce di citrulina, una micotossina anch'essa prodotta dalla fermentazione del riso rosso ma dotata di nefrotossicità (Heber 2007). Ciò suggerisce l'assoluta necessità di avvalersi di preparati contenenti MoK che diano le più ampie garanzie di purezza e sicurezza.

- **In conclusione** per quanto a tutt'oggi noto, l'utilizzo di preparati a base di MoK ≤ 10 mg/die può essere indicato, anche in prima linea, nei pazienti a rischio CV lieve-moderato che, nonostante siano state attuate misure di trattamento dietetico e modifiche dello stile di vita, abbiano ancora livelli di LDL colesterolo più alti, ma non oltre il 20-25%, rispetto agli obiettivi terapeutici raccomandati.

► *n*-PUFA (omega-3)

L'azione ipolipidemizzante degli acidi grassi polinsaturi omega-3 (docosanoico, DHA; eicosapentanoico, EPA) è stata chiaramente dimostrata in numerosi trials clinici e meta-analisi: tra di essi, DHA presenta una maggiore azione nella riduzione dei trigliceridi plasmatici, nell'aumento del colesterolo HDL e nella riduzione del LDL rispetto a EPA (Wei). Ma, oltre all'azione sul profilo lipidico, gli omega-3 hanno una serie di altri effetti benefici su parametri bioumorali che, in base a quanto detto, ne

giustificherebbero l'impiego nei pazienti con sindrome metabolica. Essi, infatti, stimolano anche la formazione di prostaglandine, inibiscono l'attività dell'enzima di conversione dell'angiotensina, riducono la formazione di angiotensina II e aumentano quella di ossido nitrico (Das).

L'effetto più noto degli omega-3 nella comune pratica clinica è quello di ridurre la trigliceridemia e a tale scopo sono impiegati, al dosaggio di 2-4 mg/die, anche in associazione ai fibrati o alle statine (nelle forme miste). In genere, i dosaggi di EPA e DHA presenti nei vari composti di nutraceutici in commercio sono inferiori a quelli appena citati, ma, come sempre accade nei vari composti di nutraceutici proposti sul mercato, l'effetto benefico finale è la risultante di una serie di sinergie che si vengono a creare tra i diversi nutrienti.

Per tali motivi, la componente di omega-3 presente in molti nutraceutici non deve essere vista tanto in un'ottica esclusivamente ipolipidemizzante, quanto piuttosto per l'azione antinfiammatoria, antiossidante e vasodilatante che è in grado di esplicare anche a dosaggi ridotti.

► Possibili applicazioni cliniche

In linea generale, va sottolineato che l'impiego dei nutraceutici ad azione ipocolesterolemizzante non deve essere considerato sostitutivo di misure di intervento farmacologico già consolidate nei pazienti con ipercolesterolemia genetica e nelle altre categorie di pazienti a rischio CV alto o molto alto.

Viceversa, i nutraceutici possono avere un ruolo importante nei pazienti con ipercolesterolemia di grado lieve-moderato, nella dislipidemia mista e negli stati di disglicemia (ad es. ridotta sensibilità all'insulina, aumento della glicemia a digiuno).

Nella comune pratica clinica non è infrequente osservare pazienti con simili caratteristiche, ad es. quelli affetti dalla cosiddetta sindrome metabolica, che non hanno specifica indicazione al trattamento farmacologico, oppure quelli che non riescono a raggiungere i target terapeutici con la classica terapia a base di statine e/o che, all'aumentare del dosaggio, manifestino effetti collaterali, anche gravi (Cappello).

In tutti questi casi, l'impiego dei nutraceutici può essere considerato, sia in prima battuta, sia in alternativa alle statine (qualora esse non siano tollerate), sia, infine, in certi casi, in associazione alle statine, per sfruttare un possibile effetto sinergico. Recentemente,

è stato dimostrato che, nelle dislipidemie miste, l'associazione tra una statina e gli estratti di bergamotto non solo è in grado di aumentare la percentuale di pazienti che raggiunge il target per LDL-C, ma è anche più efficace della sola statina nel ridurre i biomarcatori utilizzati per rilevare il danno ossidativo vascolare (malondialdeide, ox-LDL, recettore LOX-1 e fosfoPKB), suggerendo un potenziale effetto aggiuntivo nella prevenzione CV nei pazienti in terapia con statine. Come sempre, l'utilizzo di una terapia in associazione - in questo caso statina + estratto di bergamotto - permette di ridurre i dosaggi della statina, limitandone così i possibili effetti collaterali (Gliozzi).

► Conclusione

Nei pazienti con ipercolesterolemia di grado lieve-moderato o con la classica dislipidemia mista e/o dislipidemia che si osserva nelle forme secondarie (es. sindrome metabolica, diabete), i prodotti a base di estratto di bergamotto, di cromo trivalente, di monacolina K e di omega-3 possono essere indicati per migliorare non solo il profilo lipidico, ma anche lo stato ossidativo, il quadro infiammatorio cronico di sottofondo e le altre alterazioni metaboliche (riduzione della sensibilità all'insulina, aumento della glicemia a digiuno, aumento della leptina...) che caratterizzano queste forme.

Bibliografia

- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5):469-80.
- Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 830-9.
- Braca, A, Dal Piaz, F, Marzocco S et al. Triterpene derivatives as inhibitors of protein involved in the inflammatory process: Molecules interfering with phospholipase A2, cyclooxygenase, and lipoxygenase. *Curr Drug Targets* 2011; 12: 302-21.
- Burke FM. Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17: 495.
- Cappello AR, Dolce V, Iacopetta D et al. Bergamot (Citrus bergamia Risso) Flavonoids and Their Potential Benefits in Human Hyperlipidemia and Atherosclerosis: an Overview. *Mini Rev Med Chem* 2015.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 252: 207-74.
- Cornwell DG, Jones KH, Jiang Z et al. Cytotoxicity of Tocopherols and Their Quinones in *Drug-Sensitive and Multidrug-Resistant Leukemia Cells*. *Lipids* 1998; 33: 295-301.
- Das UN, Mohan IK, Raju TR. Effect of corticosteroids and eicosapentaenoic acid/docosahexaenoic acid on pro-oxidant and anti-oxidant status and metabolism of essential fatty acids in patients with glomerular disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001; 65 (4): 197-203.
- Gardana C, Nalin F, Simonetti P. Evaluation of Flavonoids and Furanocoumarins from Citrus bergamia (Bergamot) Juice and Identification of New Compounds. *Molecules* 2008; 13: 2220-8.
- Gliozzi M, Walker R, Muscoli S et al. Bergamot polyphenolic fraction enhances rosuvastatin-induced effect on LDL-cholesterol, LOX-1 expression and protein kinase B phosphorylation in patients with hyperlipidemia. *Int J Cardiol* 2013; 170(2): 140-5.
- Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W et al. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1722-27.
- Gordon RY, Becker DJ. The role of red yeast rice for the physician. *Curr Atheroscler Rep* 2011; 13: 73-80.
- Heber D, Yip I, Ashley JM, et al. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 231-6.
- Heber D, Lembertas A, Lu QY, et al. An analysis of nine proprietary Chinese red yeast rice dietary supplements: implications of variability in chemical profile and contents. *J Altern Complement Med* 2001; 7: 133-9.
- Huang, M, Lu JJ, Huang MQ et al. Terpenoids: Natural products for cancer therapy. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2012; 21: 1801-18.
- Huang DT, Takahashi Y, Ide T. Activity and mRNA levels of enzymes involved in hepatic fatty acid oxidation in mice fed citrus flavonoids. *Nutrition* 2006; 22 (5): 546-52.
- Impellizzeri D, Bruschetta G, Di Paola R et al. The anti-inflammatory and antioxidant effects of bergamot juice extract (BJe) in an experimental model of inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2014. doi: 10.1016/j.clnu.2014.11.012 [Epub ahead of print].
- Kang P, Suh SH, Min SS, Seol GH. The essential oil of Citrus bergamia Risso induces vasorelaxation of the mouse aorta by activating K⁺ channels and inhibiting Ca²⁺ influx. *J Pharm Pharmacol* 2013; 65: 745-9.
- Jia S, Hu Y, Zhang W et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of neohesperidin derived from Citrus aurantium L. in diabetic KK-Ay mice. *Food Funct* 2015; 6(3): 878-86.
- Leopoldini M, Malaj N, Toscano M et al. On the inhibitor effects of bergamot juice flavonoids binding to the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGR) enzyme. *J Agric Food Chem* 2010; 58(19): 10768-73.
- Li Y, Jiang L, Jia Z et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alter-native approach for dyslipidemia. *PLoS One* 2014; 9:e98611.
- Lu Z, Kou W, Du B et al. Chinese Coronary Secondary y 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: 1689-93.
- Mannarino MR, Ministrini S, Pirro M. Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 592-9.
- Mollace V, Ragusa S, Sacco I, Muscoli C, Sculco F, Visalli V, et al. The protective effect of bergamot oil extract on lecithine-like oxLDL receptor-1 expression in balloon injury-related neointima formation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008; 13: 120-9.
- Mollace V, Sacco I, Janda E et al. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies. *FitoTerapia* 2011; 82(3): 309-16.
- Navarra M, Mannucci C, Delbò M et al. Citrus bergamia essential oil: from basic research to clinical application. *Frontiers in Pharmacol* 2015; 6(36): 1-7.
- Occhiuto F, Circoستا C. Antianginal and antiarrhythmic effects of bergamottine, a furocoumarin isolated from bergamot oil. *Phytother Res* 1996; 10(6): 491-6.
- Pike J, Chandra RK. Effect of vitamin and trace element supplementation on immune indices in healthy elderly. *Int J Vitaminol Nutr Res* 1995; 65: 117-21.
- Popolo, A, Autore G, Pinto A, Marzocco S. Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure. *Free Radic. Res* 2013; 47: 346-56.
- Risitano R, Currò M, Cirmi S et al. Flavonoid fraction of bergamot juice reduces lps-induced inflammatory response through SIRT1- Mediated NF-κB inhibition in THP-1 Monocytes. *PLoS One* 2014; 26; 9(9): e107431.
- Sannigrahi S, Mazumder UK, Pal D et al. Flavonoids of Enhydra Fluctuans exhibits analgesic and anti-inflammatory activity in different animal models. *Pak J Pharm. Sci* 2011; 24: 369-75.
- Toth PP, Patti AM, Nikolic D et al. bergamot reduces plasma lipids, atherogenic small dense ldl, and subclinical atherosclerosis in subjects with moderate hypercholesterolemia: a 6 months prospective study. *Front Pharmacol* 2015; 6: 299.
- Wei MY, Jacobson TA. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* 2011; 13(6): 474-83.
- Zhao SP, Liu L, Cheng YC et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. *Circulation* 2004; 110: 915-20.